

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

INCIVO 375 mg pilloli miksijin b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 375 mg ta' telaprevir.

Eċċipjenti: 2.3 mg sodium f'kull pillola miksija b'rita.

Għal-lista kompluta ta' sustanzi eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli sofor forma ta' kapsula b'tul ta' madwar 20 mm, immarkati b'"T375" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

INCIVO, flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin, huwa indikat għall-kura ta' epatite C kronika tal-ġenotip 1 f'pazjenti adulti b'mard tal-fwied ikkompensat (inkluż ċirrozi):

- li qatt ma ħadu kura qabel,
- li qabel kienu kkurati b'interferon alfa (pegilat jew mhux pegilat) waħdu jew flimkien ma' ribavirin, inkluż dawk li jkunu rkadew, dawk li ma jkunux irrispondew b'mod sħiħ u dawk li ma jkunu rrispondew bejn għall-kura (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b'INCIVO għandha tinbeda u tigi mmonitorjata minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġar ta' epatite C kronika.

Pożoloġija

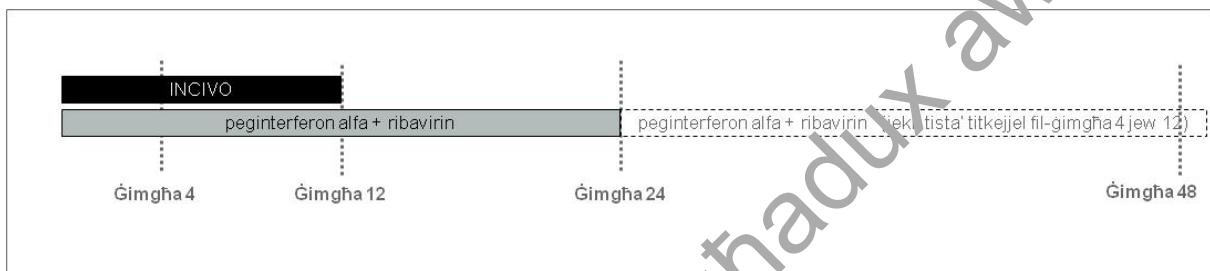
INCIVO, 1,125 mg (tlett pilloli ta' 375 mg miksijin b'rita) għandhom jittiehdu mill-halq darbtejn kuljum (b.i.d.) mal-ikel. Alternattivament, 750 mg (żewġ pilloli ta' 375 mg) jistgħu jittiehdu mill-halq kull 8 sigħat (q8h) mal-ikel. Id-doża totali tal-kuljum hija ta' 6 pilloli (2,250 mg). It-tehid ta' INCIVO mingħajr ikel jew mingħajr ma wiehed joqgħod attent għall-intervall tad-dożaġġ jista' jwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' telaprevir fil-plażma, li jista' jikkawża tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' INCIVO

INCIVO għandu jingħata flimkien ma' ribavirin u ma' peginterferon alfa-2a jew -2b. Rigward l-għazla bejn peginterferon alfa-2a jew -2b, jekk jogħġbok ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1. Għal istruzzjonijiet speċifiċi dwar l-għoti ta' dozi ta' peginterferon alfa u ribavirin, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Tul ta' żmien ta' kura – Adulti li qatt ma ħadu kura qabel u dawk li kienu rkadew wara li ħadu l-kura
 Kura b'INCIVO trid tinbeda flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin u tinghata għal 12-il ġimgħa (ara figura 1).

- Pazjenti b'RNA ta' aċidu ribonuklejku tal-virus tal-epatite C (HCV RNA) ftit wisq biex jitkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-ġimgħat 4 u 12 jirċievu 12-il ġimgħa oħra ta' peginterferon alfa u ribavirin waħedhom għal tul ta' żmien totali ta' kura ta' 24 ġimgħa.
- Pazjenti b'RNA ta' HCV li tista' titkejjel jew fil-ġimgħa 4 jew 12 jirċievu 36 ġimgħa oħra ta' peginterferon alfa u ribavirin waħedhom għal tul ta' żmien totali ta' kura ta' 48 ġimgħa.
- Għall-pazjenti kollha li għandhom ċirrozi irrISPettivament jekk l-RNA ta' HCV tagħhom fil-ġimgħat 4 jew 12 hiġie x ftit wisq biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel), huwa rrakkomandat li jingħataw peginterferon alfa u ribavirin waħedhom għal 36 ġimgħa oħra ta' kura għal tul ta' żmien totali ta' kura ta' 48 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1).

Figura 1: Tul ta' żmien ta' kura għal pazjenti li qatt ma ħadu kura qabel u dawk li kienu rkadew wara li ħadu l-kura

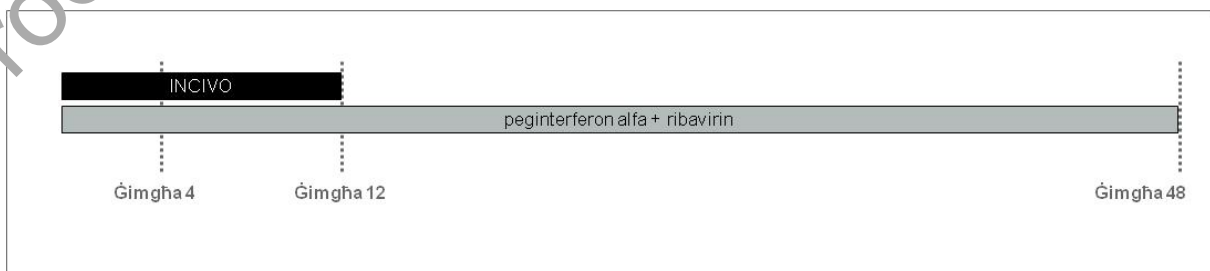


Il-livelli tal-RNA ta' HCV għandhom jiġu mmonitorjati fil-ġimgħat 4 u 12 biex jiġi ddeterminat it-tul ta' żmien tal-kura. Fi studji tal-Fażi 3, intużat analiżi RT-PCR sensitiva fil-ħin reali b'limitu ta' kwantifikazzjoni ta' 25 IU/ml u b'limitu ta' detezzjoni ta' 10-15 IU/ml biex jiġi ddeterminat jekk il-livelli tal-RNA ta' HCV kinux ftit wisq biex jitkejjel (ara sezzjoni 5.1). RNA ta' HCV li tista' titkejjel (target ma jistax jitkejjel) b'livell aktar baxx min-aktar limitu baxx ta' kwantifikazzjoni tal-analiżi m'għandhiex tintuża bħala sostitut għal din li hija "ftit wisq biex titkejjel" (target ma jistax jitkejjel) għat-tehid ta' deċiżjonijiet rigward iż-żmien ta' kura, minhabba li dan jista' jwassal għal kura li mhijiex suffiċjenti u għal rati ta' riħada oghla. Ara tabella 1 għal Linji Gwida għat-Twaqqif ta' Kura b'INCIVO, Peginterferon Alfa, u Ribavirin.

Tul ta' żmien tal-kura – Adulti li ħadu kura qabel fejn kellhom rispons parzjali jew ma kellhom l-ebda rispons

Kura b'INCIVO għandha tinbeda flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin u tinghata għal 12-il ġimgħa, segwita minn terapija b'peginterferon alfa u ribavirin waħedhom (mingħajr INCIVO) għal tul ta' żmien totali ta' kura ta' 48 ġimgħa (ara figura 2).

Figura 2: Tul ta' żmien ta' kura għal pazjenti li jkunu ħadu kura qabel u li ma kellhomx rispons shih jew ma kellhom l-ebda rispons għall-kura



Il-livelli tal-RNA ta' HCV għandhom jiġu mmonitorjati fil-ġimgħat 4 u 12. Ara t-tabella 1 għal Linji Gwida għat-Twaqqif ta' Kura b'INCIVO, Peginterferon Alfa, u Ribavirin.

Il-pazjenti kollha

Minħabba li mhux probabbli li pazjenti b'rispons mhux suffiċjenti għall-virus jiksbu rispons viroloġiku miżmum (SVR), huwa rakkomandat li pazjenti b'RNA ta' HCV > 1,000 IU/ml fil-gimgha 4 jew fil-gimgha 12 iwaqqfu t-terapija (irreferi għat-tabella 1).

Tabella 1: Linji Gwida għat-Twaqqif ta' Kura b'INCIVO, Peginterferon Alfa, u Ribavirin		
Prodotti mediċinali	HCV RNA > 1,000 IU/ml fil-gimgha 4 ta' kura	HCV RNA > 1,000 IU/ml fil-gimgha 12 ta' kura
INCIVO	Waqqaf għalkollox	Kura b'INCIVO tlestiet
Peginterferon alfa u Ribavirin	Waqqaf għalkollox	

^a trattament b'INCIVO, peginterferon alfa u ribavirin. Jista' jagħti l-każ li dawn il-linji gwida ma jwasslux għall-ites prestazzjoni meta tintuża kura introduttorja b'peginterferon alfa u b'ribavirin qabel ma tinbeda l-kura b'INCIVO (ara sezzjoni 5.1).

Fl-istudji tal-Fazi 3, l-ebda mill-pazjenti b'HCV RNA > 1,000 IU/ml kemm fil-gimgha 4 jew fil-gimgha 12 kisbu SVR b'kura kontinwa b'peginterferon alfa u ribavirin. F'pazjenti tal-istudji tal-Fazi 3 li qatt ma hadu kura qabel, 4 minn kull 16-il pazjent (25%) b'livelli ta' RNA ta' HCV ta' bejn 100 IU/ml u 1,000 IU/ml fil-gimgha 4 kisbu SVR. F'pazjenti b'RNA ta' HCV ta' bejn 100 IU/ml u 1,000 IU/ml fil-gimgha 12, 2 minn kull 8 pazjenti (25%) kisbu SVR.

F'dawk li ma kinux rrispondew għall-kura, għandu jiġi kkunsidrat li jsir test HCV RNA iehor bejn il-gimgha 4 u 12. Jekk il-koncentrazzjoni HCV RNA tkun ta' > 1,000 IU/ml, INCIVO, peginterferon alfa u ribavirin għandhom jitwaqqfu.

Għal pazjenti li b'kollox ikunu se jirċievu kura tul 48 gimgha, peginterferon alfa u ribavirin għandhom jitwaqqfu jekk HCV RNA ikun jista' jittieji fil-gimgha 24 jew 36.

INCIVO għandu jittiehed ma' peginterferon alfa u ribavirin biex jilqa' kontra falliment tal-kura.

Biex jilqa' kontra falliment tal-kura, id-doża ta' INCIVO m'għandiex titnaqqas jew titwaqqaf.

Jekk kura b'INCIVO ma titkomplix minħabba reazzjonijiet avversi għall-mediċina jew minħabba rispons viroloġiku mhux suffiċjenti, kura b'INCIVO m'għandiex terga' tinbeda mill-ġdid.

Irreferi għas-Sommarju ta' Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa u ribavirin għal-linji gwida dwar tibdil fid-doża, twaqqif għal ftit żmien, twaqqif għalkollox jew bidu mill-ġdid ta' kura wara waqfa qasira ta' dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.4).

Meta mogħti darbtejn kuljum (b.i.d.), f'każ li tinqabeż doża ta' INCIVO fi żmien 6 sigħat minn meta tittiehed is-soltu, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiehdu d-doża tagħhom ta' INCIVO mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk id-doża maqbuża tiġi nnutata aktar minn 6 sigħat wara l-hin li fih suppost kelli jittiehed INCIVO, id-doża għandha tinqabeż u l-pazjenti għandu jkompli jiehu d-doži skond l-iskeda normali tas-soltu.

Meta mogħti kull 8 sigħat (q8h), f'każ li tinqabeż doża ta' INCIVO fi żmien 4 sigħat minn meta tittiehed is-soltu, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiehdu d-doża tagħhom ta' INCIVO mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk id-doża maqbuża tiġi nnutata aktar minn 4 sigħat wara l-hin li fih suppost kellu jittiehed INCIVO, id-doża għandha tinqabeż u l-pazjenti għandu jkompli jiehu d-doži skond l-iskeda normali tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

M'hemm l-ebda dejta klinika dwar l-użu ta' INCIVO f'pazjenti b'HCV b'indeboliment moderat jew qawwi tal-kliewi (CrCl ≤ 50 ml/min) (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti li ma kellhomx HCV

b'indeboliment qawwi tal-kliewi, ma għe osservat l-ebda tibdil rilevanti fl-esponiment għal telaprevir (ara s-sezzjoni 5.2). Għalhekk, L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa rakkomandat għal INCIVO f'pazjenti b'HCV b'indeboliment tal-kliewi.

Ma hemm l-ebda dejta klinika dwar l-użu ta' INCIVO f'pazjenti fuq emodijalisi.

Irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Ribavirin għal pazjenti b'CrCl ≤ 50 ml/min.

Indeboliment tal-fwied

INCIVO mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment minn moderat sa qawwi tal-fwied (Child-Pugh B jew Ċ, punteġġ ≥ 7) jew mard tal-fwied mhux kumpensat (axxite, emorragija ipertensiva portali, encefalopatija, u/jew suffeġra li mhix is-Sindromu ta' Gilbert, ara sezzjoni 4.4). Mhux meħtieġ tibdil fid-doża ta' INCIVO meta dan jingħata lil pazjenti bl-epatite Ċ b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh A, punteġġ 5-6).

Irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa u ribavirin li huma kontraindikati fil-punteġġ ≥ 6 ta' Child-Pugh.

Koinfezzjoni b'HCV/Virus tal-immunodeficijenza umana (HIV - Human immunodeficiency virus) tat-tip-1

Pazjenti koinfettati b'HCV/HIV-1 għandhom jiġu kkurati bl-istess mod b'nal pazjenti infettati b'HCV biss. Interazzjonijiet bejn medicina u ohra għandhom jitqiesu bir-reqqa, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5. Il-pazjenti fuq skeda abbażi ta' efavirenz għandhom jirċievu INCIVO 1,125 mg kull 8 sigħat. Għal riżultati li jinkisbu f'pazjenti koinfettati bl-HIV, ara sezzjoni 5.1.

Pazjenti b'trapjant tal-fwied mingħajr ċirrosi

Trattament b'INCIVO għandu jiġi mibdi flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin u mogħti għal 12-il ġimgha b'36 ġimgha addizzjonali ta' peginterferon alfa u ribavirin wahedhom għal żmien totali ta' trattament ta' 48 ġimgha. Ebda aġġustament tad-doża għal INCIVO mhux meħtieġ f'pazjenti bi trapjant tal-fwied stabbli (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Doża aktar baxxa ta' ribavirin (600 mg/jum) fil-bidu tat-trattament ta' INCIVO hi rakkomandata (ara sezzjoni 5.1). Fil-bidu u l-waqfien ta' trattament b'INCIVO, dozi amministrati flimkien ta' tacrolimus jew cyclosporine A għandhom jiġu aġġustati notevolment (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5, Immunosuppressanti).

Anzjani

Hemm dejta klinika limitata dwar l-użu ta' INCIVO f'pazjenti b'HCV li għandhom ≥ 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' INCIVO fi tfal ta' < 18 years ma għewx determinati s'issa.

Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex jibilgħu l-pilloli sħaħ (eż. il-pazjenti m'għandhomx jomogħdu, jfarrku jew iħollu l-pillola).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-għoti konkomitanti flimkien ma' sustanzi attivi li huma dipendenti hafna fuq is-CYP3A għatneħħija u li koncentrazzjonijiet għoljin tagħhom fil-plażma huma assoċjati ma' każijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja. Dawn is-sustanzi attivi jinkludu alfuzosin, amiodarone, bepridil, quinidine, astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, derivati tal-ergot (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine), lovastatin, simvastatin, atorvastatin, sildenafil jew tadalafil (meta

jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun biss) u midazolam jew triazolam mogħtija mill-halq.

L-ghoti konkomitanti flimkien ma' antiarritmiċi tal-Klassi Ia jew III, bl-eċċezzjoni ta' lidocaine li jingħata għol-vini (ara s-sezzjoni 4.5).

L-ghoti konkomitanti ta' INCIVO flimkien ma' sustanzi attivi li jinduċu s-CYP3A b' mod qawwi, eż. rifampicin, St John's wort (*Hypericum perforatum*), carbamazepine, phenytoin u phenobarbital jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal INCIVO u jtellfu mill-effikaċja tiegħu.

Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa u ribavirin għal-lista tal-kontraindikazzjonijiet tagħhom minħabba li INCIVO għandu jintuża flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Raxx qawwi

Reazzjonijiet severi fil-ġilda potenzjalment ta' periklu għall-ħajja u fatali ġew irrappurtati b' tahlita ta' kura li tinkludi INCIVO. Nekrolizi epidermali tossika (TEN) inkluż riżultat fatali għet osservata fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Każijiet fatali ġew irrappurtati f' pazjenti li kellhom raxx progressiva u sintomi sistemici u li komplew jirċievu tahlita ta' kura li tinkludi INCIVO wara li reazzjoni serja tal-ġilda għet identifikata.

Fil-provi kkontrollati bi placebo tal-Fażi 2 u 3, raxx qawwi (prima ta' mennt ekżematuż, bil-ħakk u jinvolvi aktar minn 50% tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem) kien irrappurtat f' 4.8% tal-pazjenti li rċievu tahlita ta' kura li tinkludi INCIVO meta mqabbel ma' 0.4% li kienu qed jirċievu peginterferon alfa u ribavirin. Dejta disponibbli tissuggerixxi li peginterferon alfa u forsi wkoll ribavirin, jistgħu jikkontribwixxu għall-frekwenza u għas-severità ta' raxx assoċjat ma' tahlita ta' kura li tinkludi INCIVO.

5.8% tal-pazjenti waqqfu INCIVO biss minħabba każijiet ta' raxx u 2.6% tal-pazjenti waqqfu t-tahlita ta' kura li tinkludi INCIVO għal każijiet ta' raxx meta mqabbla mal-ebda persuna li kienet qed tiehu peginterferon alfa u ribavirin.

Fil-provi tal-Fażi 2 u 3 kkontrollati bi placebo, 0.4% tal-pazjenti kellhom dak li ġie ssuspettat li huwa Raxx mill-Medicina b' Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS). F' esperjenza klinika b' INCIVO, anqas minn 0.1% tal-pazjenti kellhom is-Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS). Dawn ir-reazzjonijiet kollha fiequ meta twaqqif il-kura.

DRESS timmanifesta ruhha bħala raxx b' eosinofilja assoċjata ma' wiehed jew aktar minn dawn li ġejjin: deni, limfadenopatija, edema fil-wiċċ u involviment tal-organi interni (tal-fwied, tal-kliewi, tal-pulmun). Din tista' tohrogħ fi kwalunkwe hin wara li tinbeda l-kura, għalkemm il-biċċa l-kbira tal-każijiet deheru bejn sitta u għaxar ġimgħat wara l-bidu tal-kura b' INCIVO.

L-imbrogħ għandhom jiżguraw li l-pazjenti jkunu infurmati b' mod shih dwar ir-riskju ta' raxx qawwi, u li l-pazjenti jikkonsultaw minnufih lil min ikun tahom ir-riċetta għall-medicina f' każ li jiżviluppaw raxx għdid jew jekk ir-raxx ezistenti ssir aghar. Ir-raxxijiet kollha minn hfief sa moderati għandhom jiġu mmonitorjati biex wiehed jara jekk humiex qed imorru għall-agħar, u sakemm ir-raxx ifieq. Ir-raxx jista' jfiegħ wara diversi ġimgħat. Prodotti medicinali oħra li huma assoċjati ma' reazzjonijiet qawwijin fil-ġilda għandhom jintużaw b' kawtela waqt l-ghoti ta' tahlita ta' kura li tinkludi INCIVO sabiex tiġi evitata konfużjoni possibbli rigward liema prodott jista' jkun li qed jikkontribwixxi għal reazzjoni qawwija fil-ġilda. F' każ ta' reazzjoni serja tal-ġilda, twaqqif ta' prodotti medicinali oħra magħrufa li huma assoċjati ma' reazzjonijiet serji tal-ġilda għandu jiġi kkunsidrat.

Għal aktar informazzjoni dwar raxx minn hafif sa moderat, ara sezzjoni 4.8.

Ir-rakkomandazzjonijiet għall-monitoraġġ tar-reazzjonijiet fil-ġilda, u għat-twaqqif ta' INCIVO, ribavirin u peginterferon alfa qed jinghataw fil-qosor fit-tabella hawn taht:

Grad u karatteristiċi tar-Reazzjonijiet fil-Ġilda	Rakkomandazzjonijiet għall-Monitoraġġ tar-Reazzjonijiet fil-Ġilda, u għat-twaqqif ta' INCIVO, Ribavirin u Peginterferon alfa f'każ ta' Raxx Qawwi
Raxx hafif: eruzzjoni lokalizzata tal-ġilda u/jew eruzzjoni tal-ġilda b' distribuzzjoni limitata (anki f' diversi postijiet iżolati fuq il-ġisem)	Immonitorja biex wiehed jara jekk huwiex qed imur għall-agħar jew għal sintomi sistemici sakemm ir-raxx ifieq.
Raxx moderat: raxx diffuż $\leq 50\%$ tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem	<p>Immonitorja biex wiehed jara jekk huwiex qed imur għall-agħar jew għal sintomi sistemici sakemm ir-raxx ifieq. Għandha tiġi kkunsidrata konsultazzjoni ma' speċjalista tad-dermatologija</p> <p>Għal raxx moderat li jkompli jmur għall-agħar, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif għalkollox ta' INCIVO. Jekk ir-raxx ma jmurx għall-agħar fi żmien 7 ijiem wara li jitwaqqaf INCIVO, għandu jitwaqqaf ribavirin. Jista' jkun hemm bżonn li ribavirin jitwaqqaf qabel f'każ li r-raxx imur għall-agħar minkejja li jkun twaqqaf telaprevir. L-għoti ta' peginterferon alfa jista' jitkompla sakemm it-twaqqif ma jkunx indikat b'mod kliniku</p> <p>Għal raxx moderat li jkompli jmur għall-agħar u jsir qawwi, ($\geq 50\%$ tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem), INCIVO għandu jitwaqqaf għalkollox (ara hawn taht).</p>
Raxx qawwi: Grad tar-raxx ta' $> 50\%$ tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem jew assoċjati ma' nfaċet, bullae, ulċeri li mhux SJS	<p>Waqqaf INCIVO għalkollox immedjatament. Hija rakkomandata konsultazzjoni ma' speċjalista tad-dermatologija.</p> <p>Immonitorja biex wiehed jara jekk huwiex qed imur għall-agħar jew għal sintomi sistemici sakemm ir-raxx ifieq.</p> <p>Peginterferon alfa u ribavirin jistgħu jitkomplew. Jekk ma jkunx hemm titjib għall-agħar fi żmien 7 ijiem minn meta jitwaqqaf INCIVO, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif għal ftit żmien jew għalkollox ta' ribavirin u/jew ta' peginterferon alfa. Jekk ikun indikat b'mod kliniku, jista' jkun meħtieġ twaqqif aktar qabel ta' peginterferon alfa u ribavirin.</p>
Reazzjonijiet serji tal-ġilda inkluż raxx b'sintomi sistemici, raxx sever u progressiv, suspetti dwar jew dijanjosi ta' eruzzjonijiet bullużi ġeneralizzati, DRESS, SJS/TEN, exanthematous pustulosis ġenerali akuta, erythema multiforme.	Twaqqif immedjat u għalkollox ta' INCIVO, peginterferon alfa u ribavirin. Ikkunsidra konsultazzjoni ma' speċjalista tad-dermatologija.

INCIVO m'għandux jerga' jinbada mill-ġdid jekk ikun twaqqaf minhabba reazzjoni tal-ġilda. Ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa u ribavirin għal reazzjonijiet qawwjin fil-ġilda b'dawn il-prodotti.

Anemija

Fi provi kliniċi tal-Fazi 2 u 3 kkontrollati bi placebo, l-inċidenza totali u l-qawwa tal-anemija żdiedu bit-taħlita ta' kura li tinkludi INCIVO meta mqabbla ma' peginterferon alfa u ribavirin waħedhom. Valuri tal-emoglobina ta' < 10 g/dl kienu osservati f'34% tal-pazjenti li rċievew taħlita ta' kura li tinkludi INCIVO u f'14% tal-pazjenti li rċievew peginterferon alfa u ribavirin. Valuri tal-emoglobina ta' < 8.5 g/dl kienu osservati fi 8% tat-taħlita ta' kura li tinkludi INCIVO meta mqabbla ma' 2% tal-pazjenti li rċievew peginterferon alfa u ribavirin. Tnaqqis fil-livelli tal-emoglobina jsehh waqt l-ewwel 4 ġimgħat ta' kura bl-aktar valuri baxxi jintlaħqu fit-tmiem tal-ġhota ta' dozi ta' INCIVO. Il-valuri tal-emoglobina jmorru għall-aħjar bil-mod il-mod wara li jintemm l-ġhota ta' dozi ta' INCIVO.

L-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata f'perijodi regolari qabel u waqt l-ġhota tat-taħlita ta' kura li tinkludi INCIVO (ara sezzjoni 4.4, Testijiet tal-laboratorju).

It-tnaqqis tad-doża ta' ribavirin hija l-istrategija ppreferuta għall-ġestjoni ta' anemija li tit tacc minhabba t-trattament. Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin għal tagħri rigward tnaqqis fid-doża u/jew il-waqfien ta' ribavirin. Jekk ribavirin jitwaqqaf għalkollox għal immaniġġar tal-anemija, INCIVO għandu jitwaqqaf għalkollox ukoll. Jekk INCIVO jitwaqqaf minhabba anemija, il-pazjenti jistgħu jkomplu kura b'peginterferon alfa u ribavirin. Ribavirin jista' jinbeda mill-ġdid skont il-linji gwida ta' tibdil fid-doża ta' ribavirin. Id-doża ta' INCIVO m'għandiex titnaqqas u INCIVO m'għandux jerga' jinbeda jekk jitwaqqaf.

Tqala u htigijiet ta' kontraċezzjoni

Minhabb li INCIVO għandu jintuża flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin, il-kontraindikazzjonijiet u t-twissijiet li japplikaw għal dawk il-prodotti mediċinali japplikaw ukoll għat-terapija mħallta.

Effetti teratoġeniċi u/jew embrijuċidali sinifikanti utwerew fl-ispeċi kollha ta' annimali li ġew esposti għal ribavirin, għalhekk, għandu jkun hemm attenzjoni estrema biex tiġi evitata tqala f'pazjenti nisa u fin-nisa tal-pazjenti rġiel.

Pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal u l-rġiel tagħhom kif ukoll pazjenti rġiel u n-nisa tagħhom għandhom jużaw 2 metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura b'INCIVO u wara kif rakkomandat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin, u kif deskritt hawn taħt.

Kontraċettivi tal-ormoni jistgħu jtkomplew iżda jistgħu ma jahdmux b'mod ta' min joqogħod fuqu waqt l-ġhota ta' dozi ta' INCIVO u għal sa xahrejn wara li jitwaqqaf INCIVO (ara sezzjoni 4.5). Waqt dan iż-żmien, pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw żewġ metodi ta' kontraċezzjoni mhux tal-ormoni. Xahrejn wara li tkun intemmet kura b'INCIVO, il-kontraċettivi tal-ormoni jistgħu jergħu jintuzaw bħala wiehed miż-żewġ metodi effettivi ta' kontroll tat-twelid meħtieġa.

Għal aktar informazzjoni, ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6.

Karatteristiċi tal-Prodott

Pazjenti minn studju li sar f'voluntiera f'saħħithom wera effett modest ta' telaprevir b'doża ta' 1,875 mg kull 8 sigħat fuq l-intervall QTcF b'żieda medja massima aġġustata bi placebo ta' 8.0 msek (90% CI: 5.1-10.9) (ara sezzjoni 5.1). Esoniment b'din id-doża kien jixbah lil esponiment ta' pazjenti infettati b'HCV li kienu qed jingħataw doża ta' 750 mg INCIVO kull 8 sigħat flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Is-sinifikat kliniku li jista' jkun hemm minn dawn is-sejbiet mhuwiex ċert.

INCIVO għandu jintuża b'kawtela b'antiarritmiċi tal-Klassi Ic propafenone u flecainide, inkluż monitoraġġ kliniku u monitoraġġ ECG xieraq.

Hija rakkomandata l-kawtela meta wiehed jordna INCIVO flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jinduċu titwil tal-intervall QT u li huma sottostrati ta' CYP3A bħal ma huma

erythromycin, clarithromycin, telithromycin, posaconazole, voriconazole, ketoconazole, tacrolimus, salmeterol, (ara sezzjoni 4.5). L-ghoti ta' INCIVO ma' domperidone ghandu jigi evitat (ara sezzjoni 4.5). INCIVO jista' jzid il-koncentrazzjonijiet tal-prodotti medicinali moghtija flimkien mieghu u dan jista' jwassal ghal zieda fir-riskju tar-reazzjoniet kardjovaskulari avversi assoċjati magghom. F'kaz li l-ghoti ta' prodotti medicinali bhal dawn flimkien ma' INCIVO jkun meqjus bhala assolutament mehtieg, huwa rrakkomandat monitoragg kliniku li jinkludi testijiet bl-ECG. Ara wkoll sezzjoni 4.3 ghal prodotti medicinali li huma kontraindikati ma' INCIVO.

L-użu ta' INCIVO ghandu jigi evitat f'pazjenti b'titwil kongenitali tal-QT, jew storja fil-familja ta' titwil kongenitali tal-QT jew mewt zoptu. F'kaz li kura b'INCIVO f'pazjenti bhal dawn tkun meqjusa bhala assolutament mehtiega, il-pazjenti ghandhom jigu mmonitorjati mill-qrib, inkluz testijiet bl-ECG.

Uża INCIVO b'kawtela f'pazjenti bi:

- storja passata ta' titwil tal-QT akkwizit;
- bradikardija klinikament rilevanti (rata persistenti ta' tahbit tal-qalb ta' < 50 tahbita kull minuta);
- storja passata ta' insufficjenza tal-qalb bi tnaqqis tal-porzjoni mitfugh il-barra mill-ventrikulu tax-xellug;
- htiega ta' prodotti medicinali maghrufa li jtwawlu l-intervall QT izda li jkollu l-metabolizmu taghhom ma jiddependix primarjament fuq CYP3A4 b'telaprevir (eż. methadone, ara sezzjoni 4.5).

Dawn il-pazjenti ghandhom jigu mmonitorjati mill-qrib, inkluz testijiet bl-ECG.

Disturbi fl-elettroliti (eż. ipokalimja, ipomagnesimja, u ipokalċimja) ghandhom jigu mmonitorjati u kkoreġuti, jekk hemm bżonn, qabel u waqt terapija b'INCIVO.

Użu f'pazjenti b'mard tal-fwied avvanzat

L-ipoalbuminemia u l-ghadd baxx ta' plejtlits kienu identifikati bhala prevezuri ta' komplikazzjonijiet severi ta' mard tal-fwied kif ukoll ta' terapiji bażati fuq l-interferon (eż., dikompensazzjoni tal-fwied, infezzjonijiet batteriċi serji). Barra minn hekk, rati gholjin ta' anemia ġew osservati meta ntuża INCIVO ma' peginterferon u ribavirin f'pazjenti b'dawn il-karatteristiċi. INCIVO flimkien ma' peginterferon u ribavirin mhux rakkomandat f'pazjenti b'ghadd ta' plejtlits ta' < 90,000/mm³ u/jew albumina < 3.3 g/dl. Meta INCIVO jintuża f'pazjenti b'mard tal-fwied avvanzat monitoragg attent hafna u ġestjoni bikrija ta' kazijiet avversi hu rakkomandat.

Testijiet tal-laboratorju

Livelli tal-RNA ta' HCV ghandhom jigu mmonitorjati fil-gimghat 4 u 12 u kif indikat b'mod kliniku (ara wkoll il-Linji Gwida gnat-Twaqqif ta' Kura b'INCIVO, sezzjoni 4.2).

L-istimi tal-laboratorju li ġejjin (ghadd shih tad-demmm b'ghadd divrenzjali taċ-ċelluli tad-demmm bojod, elettroliti, kreatinina fis-serum, testijiet tal-funzjoni tal-fwied, TSH, aċidu uriku) ghandhom isiru fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda kura mhallta li tinkludi INCIVO.

Dawn huma l-valuri fil-linja bażi rrakkomandati biex tinbeda kura mhallta li tinkludi INCIVO:

- Emoglobina: ≥ 12 g/dl (nisa); ≥ 13 g/dl (rġiel)
- Ghadd tal-plejtlits ≥ 90,000/mm³
- Ghadd assolut tan-newtrofils ≥ 1,500/mm³
- Funzjoni tat-tirojde kkontrollata b'mod xieraq (TSH)
- Tnehhija tal-kreatinina kkalkulata ≥ 50 ml/min
- Potassium ≥ 3.5 mmol/l/Albumin > 3.3 g/dl

Stimi ematologiċi (li jinkludu ghadd divrenzjali taċ-ċelluli bojod) huma rrakkomandati fil-gimghat 2, 4, 8 u 12 u kif ikun klinikament xieraq.

Stimi kimiċi (elettróliti, kreatinina fis-serum, aċidu uriku, enzimi tal-fwied, bilirubin, TSH) huma rakkomandati bl-istess frekwenza bhall-istimi ematoloġiċi jew kif indikat b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa u ribavirin, inkluż il-ħtieġa ta' ittestjar għat-tqala (ara sezzjoni 4.6).

L-użu ta' INCIVO flimkien ma' peginterferon alfa-2b

L-istudji tal-Fażi 3 saru kollha b'peginterferon alfa-2a flimkien ma' INCIVO u ribavirin. M'hemm l-ebda dejta dwar INCIVO flimkien ma' peginterferon alfa-2b f'pazjenti li ħadu kura qabel, u dejta limitata f'pazjenti li qatt ma ħadu kura qabel. Pazjenti li qatt ma ħadu kura qabel li nġhataw kura jew b'peginterferon alfa-2a/ribavirin (n = 80) jew b'peginterferon alfa-2b/ribavirin (n = 81) flimkien ma' INCIVO, fi studju *open label*, kellhom rati ta' SVR kienu jixxiebħu. Madankollu, pazjenti li kienu kkurati b'peginterferon alfa-2b reġa' tfaċċalhom il-virus aktar ta' spiss, u kellhom inqas probabbiltà li jissodisfaw il-kriterji għal żmien ta' kura mqassar (ara sezzjoni 5.1).

Generali

INCIVO m'għandux jingħata waħdu u għandu jiġi ordnat biss flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Għalhekk is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa u ribavirin għandu jiġi kkonsultat qabel ma tinbeda kura b'INCIVO.

M'hemm l-ebda dejta klinika dwar kura mill-ġdid ta' pazjenti li jkuru f'lewn terapija bbażata fuq impeditur protease HCV NS3-4A (ara sezzjoni 5.1).

Rispons viroloġiku insuffiċjenti

F'pazjenti li ma kellhomx rispons viroloġiku suffiċjenti, i-kura għandha titwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4, Testijiet tal-laboratorju).

L-użu ta' INCIVO fil-kura ta' ġenotipi oħra ta' HCV

M'hemmx dejta klinika biżżejjed biex tissostanzja l-kura ta' pazjenti b'ġenotipi ta' HCV oħra hlief dawk tal-ġenotip 1. Għalhekk, l-użu ta' INCIVO f'pazjenti b'HCV li mhuwiex tal-ġenotip 1 mhuwiex rakkomandat.

Indeboliment tal-kliewi

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-kliewi (CrCl < 50 ml/min) jew f'pazjenti fuq emodjalisi. Ara sezzjoni 4.4, Testijiet tal-laboratorju. Ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Ribavirin għal pazjenti b'CrCl ≤ 50 ml/min (ara wkoll sezzjoni 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

INCIVO ma kienx studjat f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh C, punteġġ ≥ 10) jew mard mhux ikkompensat tal-fwied (axxite, emorraġija ipertensiva portali, enċefalopatija, u/jew suffeġra li mhux is-Sindromu ta' Gilbert) u mhuwiex rakkomandat f'dawn il-popolazzjonijiet.

INCIVO ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied infettati b'HCV (Child-Pugh B, punteġġ 7-9). F'pazjenti li ma kellhomx HCV b'indeboliment moderat tal-kliewi, ġie osservat esponiment imnaqqas għal telaprevir. Id-doża xierqa ta' INCIVO f'pazjenti infettati bl-epatite C b'indeboliment moderat tal-fwied għadha ma ġietx stabbilita. Għalhekk, INCIVO mhuwiex irrakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa u ribavirin li għandhom jingħataw ma' INCIVO.

Pazjenti bi trapjanti tal-organi

INCIVO f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin kien evalwat f'74 pazjent infettat b'HCV-1 wara trapjant tal-fwied mingħajr ċirrosi li rċevew jew tacrolimus jew cyclosporin A.

Fil-bidu tat-trattament b'INCIVO, doži ta' tacrolimus jew cyclosporine A amministrati flimkien jehtieg li jigu notevolment mnaqqsa, inkluz b'titwil tal-intervall tad-dożagġ għal tacrolimus, sabiex jibqgħu jinżammu konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma tal-immunosoppressant. Mat-tmiem ta' INCIVO, doži ta' tacrolimus jew cyclosporine A jehtieg li jigu miżjuda, u l-intervall ta' dożagġ għal tacrolimus ikun jehtieg li jigi mnaqqas. Xi pazjenti għandhom mnejn ikunu jehtieġu doża oġhla ta' tacrolimus jew cyclosporine A milli fil-bidu ta' trattament. Dawn il-bidliet għandhom ikunu bażati fuq monitoraġġ ta' spiss ta' konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus jew cyclosporine A fil-plażma. Għal tagħrif fuq l-użu ta' INCIVO f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin f'pazjenti infettati b'HCV-1 li qatt ma kienu kkurati qabel jew b'esperjenza fit-trattament u li kienu reċipjenti ta' fwied u kienu fuq kors ta' kura stabbli tal-immunosoppressanti tacrolimus jew cyclosporine A, ara sezzjonijiet 4.2, 4.5, Immunosoppressanti, 4.8 u 5.1.

L-ebda dejta klinika ma hija disponibbli dwar il-kura b'INCIVO flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin ta' pazjenti qabel jew waqt trapjant tal-fwied jew trapjant ta' tip iehor.

Koinfezzjoni b'HCV/HIV

Interazzjonijiet bejn telaprevir u sustanzi antiretrovirali tal-HIV huma frekwenti, u rakkomandazzjonijiet f'tabella 2, fis-sezzjoni 4.5, għandhom jigu segwiti b'attenzjoni.

Fost l-iskedi tal-HIV li jistgħu jintużaw (mhux limitati għal dawk taht) għandhom jittqies dan li ġej:

Atazanavir/ritonavir: din l-kombinazzjoni hija assoċjata ma' frekwenza għolja ta' iperbilirubinemja/ikterus. Fl-Istudju HPC3008 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1), żidiet temporanji ta' grad 3 ($2.5 \text{ sa } \leq 5 \text{ X ULN}$) u ta' grad 4 ($> 5 \text{ X ULN}$) fil-bilirubin waqt kura b'INCIVO dehru f'39% u fi 22% mill-59 pazjent fuq atazanavir/ritonavir, rispettivament.

Efavirenz: b'din il-kombinazzjoni d-doża ta' telaprevir għandha tizzied għal 1,125 mg tliet darbiet kuljum (q8h - kull 8 sigħat).

Koinfezzjoni b'HCV/HBV (virus tal-epatite B)

M'hemm l-ebda dejta dwar l-użu ta' INCIVO f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV.

Popolazzjoni pedjatrika

INCIVO mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal u adoloxxenti li għandhom anqas minn 18-il sena minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ma kinux stabbiliti f'din il-popolazzjoni.

Mard tat-Tirojde

Waqt l-għoti ta' tahlita ta' kura li tinkludi INCIVO tista' ssehh zieda fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH), li jista' tindika aggravament jew rikorrenza ta' ipotirojdiżmu ezistenti minn qabel jew preċedenti, kif ukoll ipotirojdiżmu li beda jsehh mill-gdid (ara sezzjoni 4.8). Il-livelli ta' TSH għandhom jigu staabiliti qabel u waqt l-għoti ta' tahlita ta' kura li tinkludi INCIVO, u għandhom jigu trattati kif klinikament xieraq, inkluz permezz ta' aġġustament possibbli ta' terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojde f'pazjenti b'ipotirojdiżmu ezistenti minn qabel (ara sezzjoni 4.4, Testijiet tal-laboratorju).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Telaprevir huwa inibitur qawwi tal-enzima CYP3A4 importanti għal metabolizzazzjoni tal-mediċini. Mistennija zieda fl-esponiment sistemiku jekk telaprevir jingħata flimkien ma' mediċini li jigu metabolizzati hafna minn din l-enzima. Irreferi għal sezzjoni 4.3 għall-lista ta' prodotti mediċinali li huma kontraindikati għall-użu flimkien ma' INCIVO minhabba avvenimenti avversi potenzjalment ta' periklu għall-hajja jew potenzjal ta' telf fl-effett terapewtiku għal INCIVO. Irreferi għal sezzjoni 4.5 għal interazzjonijiet stabbiliti u oħrajn potenzjali ta' bejn mediċini.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' INCIVO

Dan il-prodott mediċinali fih 2.3 mg ta' sodium f'kull pillola, li għandu jittqies għal pazjenti li qegħdin fuq dieta b'kontroll fl-ammont ta' sodium.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Telaprevir huwa parzjalment immetabolizzat fil-fwied permezz ta' CYP3A u huwa sottostrat tal-glikoproteina P (P-gp). Enzimi ohra huma involuti wkoll fil-metaboliżmu (ara sezzjoni 5.2). L-ghoti ta' INCIVO flimkien ma' prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A u/jew P-gp jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet ta' telaprevir fil-plażma. L-ghoti ta' INCIVO flimkien ma' prodotti mediċinali li jimpedixxu CYP3A u/jew P-gp jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' telaprevir fil-plażma.

Telaprevir huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4 u dipendenti mill-hin u jinibixxi wkoll P-gp b'mod sinifikanti. Id-dipendenza fuq il-hin jindika illi l-inibizzjoni ta' CYP3A4 jista' jiġi intensifikat waqt l-ewwel ġimghatejn tal-kura. Wara t-twaqqif tal-kura, hemm bżonn madwar ġimgha biex l-inibizzjoni tisparixxi kompletament. L-ghoti ta' INCIVO jista' jżid l-esponiment sistemiku għal prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A jew P-gp, li jista' jikkawża żieda jew jtawwal l-effetti terapewtiċi tagħhom u r-reazzjonijiet avversi. Skont ir-riżultati ta' studji kliniċi dwar l-interazzjoni bejn mediċina u ohra (e.ż., escitalopram, zolpidem, ethinylestradiol), ma tistax tiġi eskluż l-induzzjoni ta' enzimi metabolici minn telaprevir.

Telaprevir jimpedixxi l-polipeptidi trasportaturi anajoniċi organiċi (OATPs – organic anion transporter polypeptides) OATP1B1 u OATP2B1. L-ghoti fl-istess waqt ta' INCIVO u mediċini li jiġu trasportati minn dawn it-trasportaturi bħal fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin, bosentan u repaglinide għandu jittiehed b'kawtela (ara tabella 2) Simvastatin huwa kontraindikata minhabba iż-żieda notevoli u mbassra fl-esponiment ikkawżat minn mekkaniżmi multipli.

Ibbażat fuq lis-studji *in vitro*, telaprevir jista' potenzjalment jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali fejn it-tneħħija hija dipendenti fuq estrużjoni ta' mediċini multipli u tossini (*multidrug and toxin extrusion*, MATE-1) u MATE2-K (ara tabella 2).

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

Kontraindikazzjonijiet rigward użu ma' mediċini ohra (ara sezzjoni 4.3)

INCIVO m'għandux jingħata flimkien ma' sustanzi attivi li huma dipendenti hafna fuq is-CYP3A għat-tneħħija u li koncentrazzjonijiet għolja tagħhom fil-plażma huma assoċjati ma' każijiet serji u/jew ta' periklu għall-hajja bħal aritmija tal-qalb (i.e., amiodarone, astemizole, bepridil, cisapride, pimoziċi, quinidine, terfenadine), jew spażmu tal-arterji u tal-vini periferali jew iskemija (i.e., dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine), jew mijopatija, li tinkludi rabdomijolisi (i.e., lovastatin, simvastatin, atorvastatin), jew żieda fit-tul ta' hin jew fl-ammont ta' sedazzjoni jew dipressjoni respiratorja (i.e. quetiapine, midazolam jew triazolam mogħtija mill-halq), jew pressjoni baxxa jew aritmija tal-qalb (i.e., alfuzosin u sildenafil meta jintuża għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulman).

INCIVO m'għandux jingħata flimkien ma' antiarritmiċi tal-Klassi Ia jew III, bl-eċċezzjoni ta' lidocaine li jingħata għol-vini.

INCIVO għandu jintuża b'kawtela b'antiarritmiċi tal-Klassi Ic propafenone u flecainide, inkluż monitoraġġ kliniku u monitoraġġ ECG xieraq (ara sezzjoni 4.4).

Rifampicin

Rifampicin jnaqqas l-AUC ta' telaprevir fil-plażma b'madwar 92%. Għalhekk, INCIVO m'għandux jingħata flimkien ma' rifampicin.

St John's wort (*Hypericum perforatum*)

Il-koncentrazzjonijiet ta' telaprevir fil-plażma jistgħu jonqsu permezz tal-użu flimkien mal-mediċina magħmula mill-hxejjex St John's wort (*Hypericum perforatum*). Għalhekk mediċini magħmulin mill-hxejjex li fihom St John's wort m'għandhomx jingħataw flimkien ma' INCIVO.

Carbamazepine, phenytoin u phenobarbital

L-ghoti flimkien ma' indutturi jista' jwassal għal espożizzjoni aktar baxxa għal telaprevir, b'riskju ta' effikaċja aktar baxxa. L-użu ta' indutturi CYP3A qawwija, bħal carbamazepine, phenytoin u phenobarbital, huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Indutturi CYP3A moderati u mhux qawwija

Indutturi CYP3A moderati u mhux qawwija għandhom jiġu evitati, b'mod partikolari f'pazjenti li qabel ma kinux rrispondew għall-kura (dawk li ma rrispondewx b'mod sħiħ u dawk li qabel ma kienu rrispondew xejn għal peginterferon alfa/ribavirin), sakemm ma jingħatawx rakkomandazzjonijiet speċifiċi rigward id-doża (ara tabella 2).

Tablitàet oħra

Tabella 2 tipprovdi rakkomandazzjonijiet ta' għoti ta' doži minhabba interazzjonijiet ta' mediċini ma' INCIVO. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet huma bbażati jew fuq studji dwar interazzjoni ta' mediċini (indikati b'*) jew interazzjonijiet imbassra minhabba l-kobor tal-interazzjoni mistennija u l-possibbiltà ta' reazzjonijiet avversi serji jew telf tal-effikaċja. Il-maġġorparti tal-istudji dwar interazzjoni ta' mediċini twettqu b'doża ta' telaprevir ta' 750 mg kull 8 sigħat (q8h). Minhabba li r-regimen ta' 1,125 mg b.i.d. jirriżulta fl-istess doża ta' kuljum b'esponiment għall-mediċina telaprevir simili, l-interazzjonijiet ta' mediċini relattivi huma mistennija li jkunu simili.

Id-direzzjoni tal-vleġġa (↑ = *zieda*, ↓ = *tnaqqis*, ↔ = *l-ebda tibdil*) għal kull parametru farmakokinetiku hija bbażata fuq intervall ta' kunfidezza ta' 90% li l-pożizzjonijiet ġeometriku medju jkun fl-medda (↔), taħt il-medda (↓) jew fuq il-medda (↑) bejn 80-125%.

Tabella 2: INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TA' GHOTI TA' DOŽI FLIMKIEN MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OĦRA		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' INCIVO jew il-prodotti mediċinali konkomiċanti u mekkaniżmu possibbli	Kumment kliniku
ANALĠESIĊI		
alfentanil fentanyl	↑ alfentanil ↑ fentanyl	Huwa rakkomandat illi jkun hemm monitoraġġ bir-reqqa għal effetti terapewtiċi u avversi (li jinkludu depressjoni respiratorja) meta telaprevir jingħata flimkien ma' alfentanil jew fentanyl, inkluż preparazzjonijiet ta' fentanyl orali, mill-ħalq, nasali u dawk transdermali jew transmukożali ta' rilaxx estiz, partikolarment fil-bidu tat-trattament. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' fentanyl jew alfentanil. L-effetti l-iktar notevoli huma mistennija bil-formulazzjonijiet ta' fentanyl orali, nasali u mill-ħalq/ta' taħt l-ilsien.
ANTIARRITMIĊI		
lidocaine (li jingħata ġol-vini)	↑ lidocaine inibizzjoni ta' CYP3A	Għandu jkun hemm kawtela u huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku meta lidocaine li jingħata ġol-vini jingħata għat-trattament ta' aritmija ventrikulari akuta.

digoxin*	↑ digoxin AUC 1.85 (1.70-2.00) C _{max} 1.50 (1.36-1.65) effett fuq it-trasport ta' P-gp fl-musrana	Fil-bidu għandha tigi ordnata l-aktar doża baxxa ta' digoxin. Il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati u wżati sabiex id-doża ta' digoxin tiżdied bil-mod il-mod biex jinkiseb l-effett kliniku meħtieġ.
ANTIBATTERIĊI		
clarithromycin erythromycin telithromycin troleandomycin	↑ telaprevir ↑ antibatterici impediment ta' CYP3A	Għandu jkun hemm kawtela u huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku meta jkun hemm għoti flimkien ma' INCIVO. Titwil tal-intervall QT u Torsade de Pointes kienu rrapportati bi clarithromycin u erythromycin. Titwil tal-intervall QT kien irrappurtat b'telithromycin (ara s-sezzjoni 4.4).
ANTIKOAGULANTI		
warfarin	↑ jew ↓ warfarin modulazzjoni ta' enzimi metabolici	Huwa rakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat meta warfarin jinġhata flimkien ma' telaprevir.
dabigatran	↑ dabigatran ↔ telaprevir effett fuq it-trasport ta' P-gp fl-musrana	Għandu jkun hemm kawtela u huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku
ANTIKONVULSIVI		
carbamazepine*	↓ telaprevir AUC 0.68 (0.58-0.79) C _{max} 0.79 (0.70-0.90) C _{min} 0.53 (0.44-0.65) ↔ carbamazepine AUC 1.10 (0.99-1.23) C _{max} 1.09 (0.98-1.21) C _{min} 1.10 (0.97-1.24) induzzjoni ta' CYP3A b'carbamazepine, u impediment ta' CYP3A b'telaprevir	L-għoti flimkien ma' carbamazepine huwa kontraindikata.
phenytoin*	↓ telaprevir AUC 0.53 (0.47-0.60) C _{max} 0.68 (0.60-0.77) C _{min} 0.32 (0.25-0.42) ↑ phenytoin AUC 1.31 (1.15-1.49) C _{max} 1.27 (1.09-1.47) C _{min} 1.36 (1.21-1.53) induzzjoni ta' CYP3A b'phenytoin, u impediment ta' CYP3A b'telaprevir	L-għoti flimkien ma' phenytoin huwa kontraindikata.
phenobarbital	↓ telaprevir ↑ jew ↓ phenobarbital induzzjoni ta' CYP3A b'phenobarbital, u impediment ta' CYP3A b'telaprevir	L-għoti flimkien ma' phenobarbital huwa kontraindikata.

ANTIDEPRESSANTI		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram AUC 0.65 (0.60-0.70) C _{max} 0.70 (0.65-0.76) C _{min} 0.58 (0.52-0.64) mekkaniżmu mhux magħruf	Rilevanza klinika mhux magħrufa. Id-doži jista' jkollhom jiġu mizjuda meta jingħata flimkien ma' telaprevir.
trazodone	↑ trazodone impediment ta' CYP3A	L-użu konkomitanti jista' jwassal għal kazijiet avversi bħal nawjsja, sturdament, pressjoni baxxa u sinkope. Jekk trazodone jintuża ma' telaprevir, it-tahlita għandha tintuża b'kawtela u għandha tiġi kkunsidrata doża aktar baxxa ta' trazodone.
ANTIDIJABETIĊI		
metformin	↑ metformin impediment ta' MATE-1 u MATE2-K	Monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà u l-effikaċja ta' metformin huwa rakkomandat meta wiehed jibda jew iwaqqa' l-INCIVO f'pazjenti li qed jirċievu l-metformin. Aġġustament fid-doża ta' metformin jista' jkun meħtieġ.
ANTIEMETIĊI		
domperidone	↑ domperidone impediment ta' CYP3A	L-ghoti ta' domperidone flimkien ma' INCIVO għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).
ANTIFUNGALI		
ketoconazole* itraconazole posaconazole voriconazole	↑ ketoconazole (200 mg) AUC 2.25 (1.93-2.41) C _{max} 1.75 (1.51-2.03) ↑ ketoconazole (400 mg) AUC 4.45 (3.35-5.58) C _{max} 2.25 (1.14-3.33) ↑ telaprevir (b' ketoconazole 400 mg) AUC 1.62 (1.45-1.81) C _{max} 1.24 (1.10-1.41) ↑ itraconazole ↑ posaconazole ↑ jew ↓ voriconazole Impediment ta' CYP3A. Minhabba l-ħafna enzimi li huma involuti fil-metaboliżmu ta' voriconazole, huwa diffiċli li tbassar l-interazzjoni tiegħu ma' telaprevir.	Meta jkun meħtieġ l-ghoti tagħhom flimkien, doži kbar ta' itraconazole (> 200 mg/jum) jew ketoconazole (> 200 mg/jum) mhumiex irrakkomandati. Għandu jkun hemm kawtela u huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku għal itraconazole, posaconazole, u voriconazole. Titwil tal-intervall QT u Torsade de Pointes kienu rrapportati b'voriconazole u posaconazole. Titwil tal-intervall QT kien irrappurtat b'ketoconazole (ara sezzjoni 4.4). Voriconazole m'għandux jingħata lil pazjenti li qed jieħdu telaprevir sakemm stima tal-proporzjon tal-benefiċċju u r-riskju ma tiġġustifikax l-użu tiegħu.

MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA		
colchicine	↑ colchicine impediment ta' CYP3A	Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied m'għandhomx jingħataw colchicine ma' INCIVO, minhabba r-riskju ta' tossiċità ta' colchicine. F'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi u tal-fwied, huwa rrakkomandat twaqqif tal-kura b'colchicine għal ftit żmien, jew għandu jingħata kors ta' trattament limitat b'colchicine b'doża mnaqqsa ta' colchicine.
ANTIMIKOBATTERIĊI		
rifabutin	↓ telaprevir ↑ rifabutin induzzjoni ta' CYP3A b'rifabutin, impediment ta' CYP3A b'telaprevir	Telaprevir jista' jkuranas effettiv minhabba tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet mhux irrakkomandat l-użu ta' rifabutin flimkien ma' telaprevir.
rifampicin*	↓ telaprevir AUC 0.08 (0.07-0.11) C _{max} 0.14 (0.11-0.18) ↑ rifampicin induzzjoni ta' CYP3A b'rifampicin impediment ta' CYP3A b'telaprevir	L-għoti ta' rifampicin flimkien ma' telaprevir huwa kontraindikat.
ANTIPSIKOTIĊI		
quetiapine	Minhabba impediment ta' CYP3A minn telaprevir, il-koncentrazzjoni ta' quetiapine hija misennija li tizzied.	L-għoti fl-istess waqt ta' INCIVO u quetiapine hu kontraindikat peress li jista' jżid it-tossiċità marbuta ma' quetiapine. Koncentrazzjonijiet oghla ta' quetiapine fil-plażma jistgħu jwasslu għal koma.
BENZODIAZEPINES		
alprazolam*	↑ alprazolam AUC 1.35 (1.23-1.49) C _{max} 0.97 (0.92-1.03)	Rilevanza klinika mhux magħrufa.
midazolam mogħti minn ġol-vini*	↑ midazolam (li jingħata ġol-vini). AUC 3.40 (3.04-3.79) C _{max} 1.02 (0.80-1.31)	Huma għandhom jingħataw flimkien f'ambjent fejn ikun aċċertat monitoraġġ kliniku u mmaniggar mediku xieraq f'każ ta' depressjoni repiratorja u/jew sedazzjoni għal tul ta' hin.
Midazolam* li jingħata mill-halq	↑ midazolam (p.o.) AUC 8.96 (7.75-10.35) C _{max} 2.86 (2.52-3.25)	Tnaqqis fid-doża ta' midazolam mogħti minn ġol-vini għandha tiġi kkunsidrata, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
Triazolam li jingħata mill-halq	↑ triazolam impediment ta' CYP3A	L-għoti ta' midazolam jew triazolam mill-halq flimkien ma' telaprevir huwa kontraindikat.
zolpidem (sedattiv li mhuwiex benzodiazepine)*	↓ zolpidem AUC 0.53 (0.45-0.64) C _{max} 0.58 (0.52-0.66) mekkaniżmu mhux magħruf	Rilevanza klinika mhux magħrufa. Tista' tkun meħtieġa doża akbar ta' zolpidem biex tinzamm l-effikaċja.

IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU		
amlodipine*	↑ amlodipine AUC 2.79 (2.58-3.01) C _{max} 1.27 (1.21-1.33) impediment ta' CYP3A	Għandha tintuża l-kawtela u għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' amlodipine. Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku.
diltiazem felodipine nicardipine nifedipine nisoldipine verapamil	↑ imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju impediment ta' CYP3A u/jew effett fuq it-trasport ta' P-gp fil-musrana	Hija meħtieġa l-kawtela u huwa rrakkomandat il-monitoraġġ kliniku tal-pazjenti.
ANTAGONISTI TA' CCR5		
maraviroc*	↑ maraviroc AUC ₁₂ 9.49 (7.94-11.34) C _{max} 7.81 (5.92-10.32) C ₁₂ 10.17 (8.73-11.85) Il-konċentrazzjonijiet ta' Telaprevir mhux mistennija jiġu affettwati bl-ghoti fl-istess waqt ta' maraviroc (abbaži ta' tagħrif storiku u ir-rotta ta' eliminazzjoni ta' telaprevir).	Maraviroc 150 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' telaprevir.
KOTIKOSTEROJDI		
<i>Sistemiċi</i> dexamethasone	↓ telaprevir induzzjoni ta' CYP3A	L-ghoti flimkien ma' dawn jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' telaprevir. Għalhekk din it-tahlita għandha tintuża b'kawtela jew għandhom jiġu kkunsidrati mediċini alternattivi.
<i>li jingibdu man-nifs/mill-immieher</i> fluticasone budesonide	↑ fluticasone ↑ budesonide impediment ta' CYP3A	L-ghoti ta' fluticasone jew budesonide flimkien ma' telaprevir mhuwiex rrakkomandat hliet jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm ma jkunx aktar mir-riskju ta' effetti sekondarji sistemici tal-kortikosteroid.
ANTAGONISTI TAR-RICETTUR TA' ENDOTELIN		
bosentan	↑ bosentan ↓ telaprevir induzzjoni ta' CYP3A b'bosentan, inidizzjoni ta' CYP3A u polipeptidi trasportaturi anajoniċi organiċi (OATPs) b'telaprevir	Hija meħtieġa l-kawtela u huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku.
SUSTANZI ANTIVIRALI TAL-HIV: IMPEDITURI PROTEASE TAL-HIV (PIs)		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0.80 (0.76-0.85) C _{max} 0.79 (0.74-0.84) C _{min} 0.85 (0.75-0.98) ↑ atazanavir AUC 1.17 (0.97-1.43) C _{max} 0.85 (0.73-0.98) C _{min} 1.85 (1.40-2.44) impediment ta' CYP3A b'telaprevir	Iperbilirubinemija hija frekwenti b'din il-kombinazzjoni. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju għal iperbilirubinemija (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

darunavir/ritonavir*	<p>↓ telaprevir AUC 0.65 (0.61-0.69) C_{max} 0.64 (0.61-0.67) C_{min} 0.68 (0.63-0.74)</p> <p>↓ darunavir AUC 0.60 (0.57-0.63) C_{max} 0.60 (0.56-0.64) C_{min} 0.58 (0.52-0.63)</p> <p>mekkaniżmu mhux magħruf</p>	Mhuwiex irrakkomandat li darunavir/ritonavir jingħataw flimkien ma' telaprevir (ara sezzjoni 4.4).
fosamprenavir/ritonavir*	<p>↓ telaprevir AUC 0.68 (0.63-0.72) C_{max} 0.67 (0.63-0.71) C_{min} 0.70 (0.64-0.77)</p> <p>↓ amprenavir AUC 0.53 (0.49-0.58) C_{max} 0.65 (0.59-0.70) C_{min} 0.44 (0.40-0.50)</p> <p>mekkaniżmu mhux magħruf</p>	Mhuwiex irrakkomandat li fosamprenavir/ritonavir jingħataw flimkien ma' telaprevir (ara sezzjoni 4.4).
lopinavir/ritonavir*	<p>↓ telaprevir AUC 0.46 (0.41-0.52) C_{max} 0.47 (0.41-0.52) C_{min} 0.48 (0.40-0.56)</p> <p>↔ lopinavir AUC 1.06 (0.96-1.17) C_{max} 0.96 (0.87-1.05) C_{min} 1.14 (0.96-1.36)</p> <p>mekkaniżmu mhux magħruf</p>	Mhuwiex irrakkomandat li lopinavir/ritonavir jingħataw flimkien ma' telaprevir (ara sezzjoni 4.4).
SUSTANZI ANTIVIRALI TAL-HIV: IMPEDITURI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE		
efavirenz*	<p>↓ telaprevir 1,125 mg kull 8 sigħat (meta mqabbel ma' 750 mg kull 8 sigħat) AUC 0.82 (0.73-0.92) C_{max} 0.86 (0.76-0.97) C_{min} 0.75 (0.66-0.86)</p> <p>↓ efavirenz (+ TVR 1,125 mg kull 8 sigħat) AUC 0.82 (0.74-0.90) C_{max} 0.76 (0.68-0.85) C_{min} 0.90 (0.81-1.01)</p> <p>Induzzjoni ta' CYP3A b'efavirenz.</p>	Jekk jingħataw flimkien, għandu jintuża 1,125 mg telaprevir kull 8 sigħat (ara sezzjoni 4.4).
tenofovir disoproxil fumarate*	<p>↔ telaprevir AUC 1.00 (0.94-1.07) C_{max} 1.01 (0.96-1.05) C_{min} 1.03 (0.93-1.14)</p> <p>↑ tenofovir AUC 1.30 (1.22-1.39) C_{max} 1.30 (1.16-1.45) C_{min} 1.41 (1.29-1.54)</p> <p>effett fuq it-trasport ta' P-gp fl-musrana</p>	L-għoti ta' atorvastatin flimkien ma' telaprevir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.4).
abacavir zidovudine	Ma giex studjat.	Effett ta' telaprevir fuq UDP-glucuronyltransferases ma jistax jiġi eskluż, u jista' jaffettwa l-koncentrazzjonijiet ta' abacavir jew ta' zidovudine fil-plażma.

etravirine*	↓ telaprevir 750 mg q8h AUC 0.84 (0.71-0.98) C _{max} 0.90 (0.79-1.02) C _{min} 0.75 (0.61-0.92) ↔ etravirine (+ TVR 750 mg q8h) AUC 0.94 (0.85-1.04) C _{max} 0.93 (0.84-1.03) C _{min} 0.97 (0.86-1.10)	Jekk jingħataw flimkien, mhux meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża.
rilpivirine*	↓ telaprevir 750 mg q8h AUC 0.95 (0.76-1.18) C _{max} 0.97 (0.79-1.21) C _{min} 0.89 (0.67-1.18) ↑ rilpivirine (+ TVR 750 mg q8h) AUC 1.78 (1.44-2.20) C _{max} 1.49 (1.20-1.84) C _{min} 1.93 (1.55-2.41)	Jekk jingħataw flimkien, mhux meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża.
IMPEDITURI TA' INTEGRASE		
Raltegravir*	↔ telaprevir AUC 1.07 (1.00-1.15) C _{max} 1.07 (0.98-1.16) C _{min} 1.14 (1.04-1.26) ↑ raltegravir AUC 1.31 (1.03-1.67) C _{max} 1.26 (0.97-1.62) C _{min} 1.78 (1.26-2.53)	Jekk jingħataw flimkien, mhux meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża.
IMPEDITURI TA' HMG-CoA REDUCTASE		
atorvastatin*	↑ atorvastatin AUC 7.88 (6.82-9.07) C _{max} 10.6 (8.74-12.85) impediment ta' CYP3A u OATPs b'telaprevir	L-ghoti ta' atorvastatin flimkien ma' telaprevir huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
fluvastatin pitavastatin pravastatin rosuvastatin	↑ statin inibizzjoni ta' CYP3A u OATPs b'telaprevir	Kawtela hija meħtiegħa u monitoraġġ kliniku hu rakkomandat. Irreferi għal sezzjoni 4.3 għal inibituri ta' HMG-CoA reductase li huma kontraindikati ma' INCIVO
KONTRACETTIVI TAL-ORMONI/TAL-OESTROGEN		
ethinylestradiol* norethindrone*	↓ ethinylestradiol AUC 0.72 (0.69-0.75) C _{max} 0.74 (0.68-0.80) C _{min} 0.67 (0.63-0.71) ↔ norethindrone AUC 0.89 (0.86-0.93) C _{max} 0.85 (0.81-0.89) C _{min} 0.94 (0.87-1.00) mekkanizmu mhux magħruf	Metodi addizzjonali ta' kontraċezzjoni mhux tal-ormoni għandhom jintużaw meta kontraċettivi tal-ormoni jingħataw flimkien ma' telaprevir. Pazjenti li qed jużaw oestrogens bħala terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni għandhom jiġu mmonitorjati b'mod kliniku għal sinjali ta' defiċjenza tal-oestrogen. Irreferi għal sezzjonijiet 4.4 u 4.6.

IMMUNOSOPPRESSANTI		
cyclosporine* tacrolimus* sirolimus	<p>↑ cyclosporine AUC 4.64 (3.90-5.51) C_{max} 1.32 (1.08-1.60) ↑ sirolimus ↑ tacrolimus AUC 70.3 (52.9-93.4) C_{max} 9.35 (6.73-13.0) ↑ sirolimus</p> <p>↑ telaprevir</p> <p>impediment ta' CYP3A, impediment ta' proteini li jittrasportaw</p>	Huwa meħtieg tnaqqis notevoli fid-dozi tal-immunosoppressanti bi jew mingħajr intervall itwal bejn id-dozi. Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-livelli tal-immunosoppressanti fid-demm, u stimi frekwenti tal-funzjoni tal-kliwie u ta' effetti sekondarji marbuta mal-immunosoppressanti meta dawn jingħataw flimkien ma' telaprevir. Tacrolimus jista' jtaqwi l-intervall QT (ara sezzjoni 4.4).
AGONISTI BETA LI JINGIBDU MAN-NIFS		
salmeterol	<p>↑ salmeterol impediment ta' CYP3A</p>	L-ghoti flimkien ta' salmeterol u telaprevir mhux irrakkomandat. It-taħlita tista' twassal għal zieda fir-riskju ta' każes kardjovaskulari avversi assoċjati ma' salmeterol, li jinkludu titwil tal-QT, palpitazzjonijiet, u takikardija tas-sinus (ara sezzjoni 4.4).
SEGRETAGOGI TA' INSULINA		
repaglinide	<p>↑ repaglinide inibizzjoni ta' OATPs b'telaprevir</p>	Kawtela hija meħtieġa u monitoraġġ kliniku huwa rakkomandat
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
methadone*	<p>↓ R-methadone AUC 0.71 (0.66-0.76) C_{max} 0.71 (0.66-0.76) C_{min} 0.65 (0.64-0.75)</p> <p>L-ebda effett fuq konċentrazzjonijiet R-methadone mhux marbuta.</p> <p>Spostament ta' methadone minn proteini tal-plażma.</p>	Ma huwa meħtieġ l-ebda tibdil fid-doża ta' methadone meta jibda l-ghoti ta' telaprevir flimkien miegħu. Madankollu, huwa rrakkomandat monitoraġġ klinku minhabba li d-doża ta' methadone waqt kura ta' manteniment jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata f'xi pazjenti. Titwil tal-intervall QT u Torsade de Pointes kienu rrapportati b'methadone (ara sezzjoni 4.4). L-ECG għandu jiġi mmonitorjat fil-linja bazi u b'mod regolari waqt il-kura b'telaprevir.
Buprenorphine*	<p>↔ buprenorphine AUC 0.96 (0.84-1.10) C_{max} 0.80 (0.69-0.93) C_{min} 1.06 (0.87-1.30)</p>	Ma huwa meħtieġ l-ebda tibdil fid-doża ta' buprenorphine meta jingħata telaprevir flimkien miegħu.

IMPEDITURI PDE-5		
sildenafil tadalafil vardenafil	↑ impedituri PDE-5 impediment ta' CYP3A	Mhuwiex irrakkomandat li sildenafil jew vardenafil jinghataw flimkien ma' telaprevir. Tadalafil għall-kura ta' disfunzjoni erettile jista' jintuza b'kawtela bhala doża singola li ma taqbiżx l-10 mg f'72 siegħa u b'żieda fil-monitoraġġ għal każijiet avversi assoċjati ma' tadalafil. L-ġhoti ta' sildenafil jew tadalafil flimkien ma' telaprevir fil-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
IMPEDITURI TAL-POMPA TAL-PROTON		
esomeprazole*	↔ telaprevir AUC 0.98 (0.91-1.05) C _{max} 0.95 (0.86-1.06)	Impedituri tal-pompa tal-proton jistgħu jintużaw mingħajr tibdil fid-doża.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm l-ebda dejta klinika dwar l-użu ta' INCIVO f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali mhumiex suffiċjenti fir-rigward ta' tossiċità fir-riproduzzjoni tal-umani (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' INCIVO waqt it-tqala u minn nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx il-kontraċezzjoni mhuwiex rakkomandat.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minhabba li INCIVO għandu jintuza flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin, il-kontraindikazzjonijiet u t-twissijiet li japplikaw għal dawg il-prodotti mediċinali japplikaw ukoll għat-terapija mħallta.

Minhabba t-trattament flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin, pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal u l-irġiel tagħhom kif ukoll pazjenti rġiel u n-nisa tagħhom għandhom jużaw 2 metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura b' INCIVO. Wara li tkun intemmet terapija b'INCIVO, għandhom jiġu segwiti r-rakkomandazzjonijiet dwar il-kontraċezzjoni skont kif deskritt fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin, u kif deskritt hawn taht.

Kontraċettivi tal-ormoni jistgħu jitkomplew iżda jistgħu ma jahdmux b'mod ta' min joqogħod fuqu waqt l-ġhoti ta' dożi ta' INCIVO u għal sa xahrejn wara li jitiwaqqaf INCIVO (ara sezzjoni 4.5). Waqt dan iż-żmien, pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw żewġ metodi oħra effettivi ta' kontraċezzjoni mhux tal-ormoni. Xahrejn wara li tkun intemmet kura b'INCIVO, jistgħu jergu jibdedw jintużaw kontraċettivi tal-ormoni bhala wiehed miż-żewġ metodi effettivi ta' kontroll tat-twelid.

Ara l-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin u peginterferon alfa għal aktar informazzjoni.

Treddigh

Telaprevir u l-metabolit ewlieni tiegħu jitnehhew fil-halib tal-firien (ara sezzjoni 5.3). Mhuwiex magħruf jekk telaprevir jitnehhiex fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-possibiltà ta' reazzjonijiet avversi fi trabi li jitreddgħu, minhabba t-trattament ta' INCIVO flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel ma tinbeda l-kura. Ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin.

Fertilità

INCIVO ma' kellu l-ebda effetti fuq il-fertilità meta kien evalwat fil-firien.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

INCIVO m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti ta' INCIVO fuq il-hila li ssuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati sinkope u retinopatija f'xi whud mill-pazjenti li nġhataw INCIVO, u dan għandu jiġi kkunsidrat meta tkun qed tiġi evalwata l-hila tal-pazjent li jsuq u jhaddem magni. Ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa u ribavirin għal aktar informazzjoni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil totali ta' sigurtà ta' INCIVO huwa bbażat fuq dejta mill-provi kliniċi tal-fażijiet 2 u 3 (kemm ikkontrollati kif ukoll mhux ikkontrollati) li fihom kien hemm 3,441 pazjent li rċieva tal-lita ta' kura li tinkludi INCIVO u fuq rapporti spontani ta' wara t-tqeghid fis-suq.

INCIVO għandu jinghata flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv tagħhom għar-reazzjonijiet avversi assoċjati magħhom.

L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) ta' mill-anqas intensità moderata (\geq Grad 2) kienet oghla fil-grupp ta' INCIVO milli fil-grupp ta' placebo.

Waqt il-fażi ta' kura b'INCIVO/placebo, ADRs ta' mill-anqas Grad 2 fil-qawwa tagħhom irrappurtati b'mod l-aktar frekwenti fil-grupp ta' INCIVO (inċidenza \geq 5.0%) kienu anemija, raxx, ħakk, nawsja u dijarea.

Waqt il-fażi ta' kura b'INCIVO/placebo, ADRs ta' mill-anqas Grad 3 irrappurtati b'mod l-aktar frekwenti fil-grupp ta' INCIVO (inċidenza \geq 1.0%) kienu anemija, raxx, tromboċitopenija, limfopenija, ħakk, u nawsja.

Sommarju tar-reazzjonijiet avversi mingħajr f'tabella

ADRs ta' INCIVO huma pprezentati f'tabella 3.

L-ADRs huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC) u l-frekwenza: komuni hafna, (\geq 1/10), komuni (\geq 1/100 sa $<$ 1/10), mhux komuni (\geq 1/1,000 sa $<$ 1/100) u rari (\geq 1/10,000 sa $<$ 1/1,000). F'kull grupp ta' frekwenza l-ADRs huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzlin lew-wel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi għall-medicina INCIVO (meta dan jittiehed flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin) f'pazjenti infettati b'HCV fi studji kliniċi^a u wara t-tqeghid fis-suq		
Klassi ta' Sistemi u ta' Organi (SOC)	Kategorija ta' frekwenza	Reazzjonijiet Avversi għall-Medicina Terapija mhallta b'INCIVO, peginterferon alfa, u ribavirin
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	komuni	kandidjasi fil-halq
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	komuni hafna	anemija
	komuni	thrombocytopenia ^b , lymphopenia ^b
Disturbi fis-sistema endokrinarja	komuni	Ipotirojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	komuni	Hyperuricaemia ^b , hypokalaemia ^b
	mhux komuni	gotta

Disturbi fis-sistema nervuża	komuni	disgewżja, sinkope
Disturbi fl-ghajnejn	mhux komuni	retinopatija
Disturbi gastro-intestinali	komuni hafna	nawsja, dijarea, rimettar, murliti, proktalgja
	komuni	ħakk fl-anus, emorraġija mir-rektum, fissura fl-anus
	mhux komuni	Proktite, pankreatite
Disturbi Epatobiljari	komuni	Hyperbilirubinaemia ^b
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda	komuni hafna	ħakk, raxx
	komuni	ekżema, nefha fil-wieċ, raxx bi tqaxxir tal-gilda
	mhux komuni	raxx mill-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), urtikarja
	rari	SJS, TEN, eritema multiforme
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	mhux komuni	Żieda tal-kreatinina fid-demm ^b , azotemija prerrenali b'insuffiċjenza akuta tal-kliewi jew mingħajrha
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	komuni	edima periferali, toġħna tal-prodott mhux tas-soltu.

^a L-istudji ta' fażi 2 u fażi 3 ikkontrollati bil-plaċebo (dejta miġbura) inkludew 1,346 pazjent infettati bl-HCV

^b rati ta' incidenza huma bbażati fuq ir-rati ta' rrapportar dwar każijiet avversi (addizzjonalment, ara *Anormalitajiet tal-laboratorju* hawn taħt)

Fl-analizi ta' studju addizzjonali, Studju C211, il-profil ta' sigurtà ta' terapija kkumbinata b'INCIVO 1,125 mg darbtejn kuljum kien simili għall-profil ta' sigurtà għal pazjenti li rċevew terapija kkumbinata b'INCIVO 750 mg kull 8 sigħat. Ebda sejbiet godda ta' sigurtà ma ġew identifikati.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Anormalitajiet tal-laboratorju magħzula ta' minn anqas intensità moderata (\geq Grad 2) li jirrapprezentaw taħsir mil-linja bażi u huma kkunsidrati reazzjonijiet avversi għall-mediċina f'pazjenti infettati b'HCV u kkurati b'taħlita ta' kura li tinkludi INCIVO minn gabra ta' dejta minn provi tal-Fażi 2 u tal-Fażi 3 ikkontrollati bi plaċebo qed jiġu pprezentati fit-tabella hawn taħt:

Tabella 4: Anormalitajiet tal-laboratorju magħzula (DAIDS^a Grad \geq 2) li jirrapprezentaw taħsir mil-linja bażi u huma kkunsidrati reazzjonijiet avversi għall-mediċina f'pazjenti infettati b'HCV u kkurati b'taħlita ta' kura li tinkludi INCIVO minn gabra ta' dejta minn provi tal-Fażi 2 u tal-Fażi 3 ikkontrollati bi plaċebo				
		Grad 2	Grad 3	Grad 4
Żieda ^b				
	aċidu uriku	17.9% (10.1-12.0 mg/dl)	4.6% (12.1-15.0 mg/dl)	1.1% (> 15.0 mg/dl)
	bilirubin	13.6% (1.6-2.5 x ULN)	3.6% (2.6-5.0 x ULN)	0.3% (> 5.0 x ULN)
	kolesterol totali	15.4% (6.20– 7.77 mmol/l 240 - 300 mg/dl)	2.0% (> 7.77 mmol/l > 300 mg/dl)	NA
	lipoproteina ta' densità baxxa	6.9% (4.13– 4.90 mmol/l 160–190 mg/dl)	2.5% (\geq 4.91 mmol/l \geq 191 mg/dl)	NA
	kreatinina	0.9% (1.4–1.8 x ULN)	0.2% (1.9-3.4 x ULN)	0% (> 3.4 x ULN)

Tnaqqis ^b				
	emoglobina	27.0% (9.0-9.9 g/dl jew kwalunkwe tnaqqis 3.5-4.4 g/dl)	51.1% (7.0-8.9 g/dl jew kwalunkwe tnaqqis \geq 4.5 g/dl)	1.1% ($<$ 7.0 g/dl)
	għadd tal-plejtlits	24.4% (50,000– 99,999/mm ³)	2.8% (25,000– 49,999/mm ³)	0.2% ($<$ 25,000/mm ³)
	għadd assolut ta' limfociti	13.1% (500-599/mm ³)	11.8% (350-499/mm ³)	4.8% ($<$ 350/mm ³)
	potassium	1.6% (2.5–2.9 mEq/l)	0% (2.0-2.4 mEq/l)	0% ($<$ 2.0 mEq/l)

NA = Ma jghoddx f' dan il-każ.

^a Id-Divizjoni tat-Tabella tal-AIDS għall-Gradi ta' Qawwa ta' Kazijiet Avversi fl-Adulti u fit-Tfal (DAIDS) verżjoni 1.0, Diċembru 2004) intużat fis-settijiet tal-għabra ta' dejta tal-laboratorju.

^b L-inċidenza kienet ikkalkulata min-numru ta' pazjenti għal kull parametru.

Il-biċċa l-kbira tal-valuri tal-laboratorju jmorru lura għal-livelli li jidhru b'peginterferon alfa u ribavirin sal-gimgha 24, minbarra l-għadd tal-plejtlits li jibqa' fl-livell aktar raxx minn dak osservati b'peginterferon alfa u ribavirin sal-gimgha 48 (ara sezzjoni 4.4).

Židiet fl-aċidu uriku tas-serum jseħhu b'mod komuni hafna waqt il-kura b'INCIVO flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Wara t-tmiem tal-kura b'INCIVO, il-valuri tal-aċidu uriku tipikament jonqsu fit-8 gimghat ta' wara u jkunu kumparabbli ma' dawk osservati f'pazjenti li qed jirċievu peginterferon alfa u ribavirin biss.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avvversi

Raxx

Reazzjonijiet severi tal-gilda potenzjalment ta' periklu għall-hajja u fatali ġew irrappurtati b'tahlita ta' kura li tinkludi INCIVO, inkluż DRESS, SJS u TEN (ara sezzjoni 4.4). Fil-provi tal-Fażi 2 u tal-Fażi 3 kkontrollati bi placebo, l-inċidenza totali u l-qawwa tar-raxx żdiedet meta INCIVO nġhata flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Waqt kura b'INCIVO, kazijiet ta' raxx (il-grad kollha) kienu rrappurtati f'55% tal-pazjenti li rċievew kura bit-tahlita li tinkludi INCIVO u fi 33% tal-pazjenti li rċievew peginterferon alfa u ribavirin.

Aktar minn 90% tal-kazijiet ta' raxx kienu ta' qawwa minn hafifa sa moderata. Ir-raxx irrappurtat waqt il-kura bit-tahlita li tinkludi INCIVO kien stmat li huwa raxx tipikament bil-hakk, ekżematuz u jinvolvi anqas minn 30% tas-superfiċje tal-ġisem. Nofs il-kazijiet ta' raxx bdew waqt l-ewwel 4 gimghat, iżda r-raxx jista' jseħh fi kwalunkwe żmien waqt kura bit-tahlita li tinkludi INCIVO. It-twaqqif tal-kura bit-tahlita li tinkludi INCIVO mhijiex mehtieġa għal raxx minn hafif sa moderat.

Ara sezzjoni 4.4 għal rakkomandazzjonijiet għall-monitoraġġ tar-raxx, u għat-twaqqif ta' INCIVO, ribavirin u peginterferon alfa. Pazjenti li jkollhom raxx minn hafif sa moderat għandhom jiġu monitorjati għal sinjali li juru jekk huwiex qed jiżdied; madankollu, il-fatt li jiżdied ma kienx frekwenti (anqas minn 10%). Fi provi kliniċi, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti nġhataw antiistamini u kortikosteroidi topiċi. Ir-raxx imur għall-aħjar wara li tispiċċa jew titwaqqaf il-kura b'INCIVO; madankollu r-raxx jista' jiehu diversi gimghat sakemm ifieq.

Anemija

Fil-provi tal-fażi 2 u tal-fażi 3 kkontrollati bi placebo, l-anemija (il-grad kollha) kienet irrappurtata f'32.1% tal-pazjenti li hadu kura bit-tahlita li tinkludi INCIVO u f'14.8% tal-pazjenti li hadu peginterferon alfa u ribavirin. Tnaqqis fid-doża ta' ribavirin intużaw għall-immanigġar tal-anemija. 21.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu kura bit-tahlita li tinkludi INCIVO kellhom bżonn ta' tnaqqis fid-doża ta' ribavirin meta mqabbla ma' 9.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu peginterferon alfa u ribavirin biss. Sustanzi li jstimulaw il-produzzjoni taċ-ċelluli homor (ESAs) ġeneralment ma kinux

permessi u ntuzaw biss f'1% tal-pazjenti fil-provi kliniċi tal-Fazi 2 u tal-Fazi 3. Fil-provi tal-Fazi 2 u tal-Fazi 3 ikkontrollati bi placebo, trasfużjonijiet kienu rrapportati waqt il-fazi ta' kura b'INCIVO/placebo f'2.5% tal-pazjenti li kienu qed jingħataw kura b'tahlita ta' kura li tinkludi INCIVO u f'0.7% f'pazjenti li ngħataw peginterferon alfa u ribavirin biss. Ir-rati ta' trasfużjoni tul il-perjodu ta' studju kollu kienu ta' 4.6% u 1.6% rispettivament. Fil-provi tal-Fazi 2 u tal-Fazi 3 kkontrollati bi placebo, 1.9% tal-pazjenti waqqfu INCIVO biss minhabba anemija, u 0.9% tal-pazjenti waqqfu il-kura bit-tahlita li tinkludi INCIVO minhabba anemija meta mqabbla ma' 0.5% ta' dawk li kienu qed jirċievu peginterferon alfa u ribavirin (ara sezzjoni 4.4).

Sinjali u sintomi tal-anus u r-rektum

Fi provi kliniċi, il-biċċa l-kbira ta' dawn il-kazijiet avversi (eż., murliti, skonfort fl-anus u r-rektum, ħakk fl-anus u ħruq fir-rektum) kienu minn ħfief sa moderati, numru żgħir ħafna biss minnhom wasslu għal twaqqif tal-kura u fiequ meta tlesta l-ġhoti ta' dozi ta' INCIVO.

Pazjenti Koinfettati b'HIV-1

Il-profil ta' sigurtà totali ta' INCIVO f'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV-1 (li jew mhunx fuq terapija antiretrovirali jew li qegħdin fuq terapija antiretrovirali) kien simili għall-profil ta' sigurtà f'pazjenti infettati b'HCV biss, ħlief għal pazjenti li kienu qed jirċievu atazanavir/ritonavir li ta' spiss kellhom zieda temporanja fil-livelli indiretti ta' bilirubin (inkluż il-grad 3 sa 4) sa ġimgha 2, li reggħu lura viċin il-linja bażi sal-ġimgha 12 (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti bi fwied ittrapjantat mingħajr ċirrosi

Il-profil tas-sigurtà totali ta' INCIVO f'pazjenti infettati b'HCV-1 li ma ngħatawx trattament qabel jew li ngħataw trattament fi programm ta' kura stabbli tal-immunosoppressanti tacrolimus jew cyclosporin A kien ġeneralment simili għall-profil tas-sigurtà ta' INCIVO f'pazjenti mingħajr storja ta' trapjant tal-fwied, għalkemm l-anemija giet rrapportata b'mod aktar frekwenti (55.4% kontra 32.1 fit-tigbir sikur ta' Fazi 2-3) waqt il-fazi ta' trattament ta' INCIVO. Sabiex tiġi ġestita l-anemija, fil-bidu ta' trattament ta' INCIVO intużat doża tal-bidu aktar baxxa ta' ribavirin (600 mg/jum): waqt il-fazi ta' trattament totali d-doża ta' ribavirin kiene mnaqqsa aktar f'36.5% tal-pazjenti, 41.9% jirċievu ESAs u 21.6% jirċievu trasfużjonijiet tad-demem (ara sezzjoni 4.4 u 4.5, Immunosoppressanti).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' INCIVO fit-tfal ta' età ta' < 18-il sena għadhom ma ġewx stabbiliti s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermitti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża ddokumentata li ngħatat ta' INCIVO kienet 1,875 mg kull 8 sigħat għal 4 ijiem f'kontinwità f'saħħithom. F'dak l-istudju, il-kazijiet avversi komuni li ġejjin kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti bl-iskeda ta' għoti ta' 1,875 mg kull 8 sigħat meta mqabbla mal-iskeda ta' għoti ta' 750 mg kull 8 sigħat: nawsja, uġiġħ ta' ras, dijarea, nuqqas t'aptit, disgewżja u rimettar.

Ma huwa disponibbli l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'INCIVO. Kura ta' doża eċċessiva b'INCIVO tikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' support inkluż monitoraġġ tas-sinjali tal-ħajja u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Jekk ikun indikat, it-tneħħija tas-sustanza attiva mhux assorbita tista' tinkiseb permezz ta' emesi jew hasil tal-istonku. Hasil tal-istonku għandu jsir biss jekk dan jista' jsir sa siegħa wara li l-mediċina tkun ittiegħdet mill-halq. L-ġhoti ta' faham tal-kannol attivati jista' jintuża wkoll biex jgħin it-tneħħija tas-sustanza attiva mhux assorbita.

Mhux maghruf jekk telaprevir jitnehhix permezz ta' dijalisi tal-peritonew jew tad-demm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali b'azzjoni diretta, Kodiċi ATC: J05AE11

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Telaprevir huwa impeditur tal-protease serine ta' HCV NS3•4A, li huwa essenzjali għar-replikazzjoni tal-virus.

Studji *in vitro*

Attività ta' telaprevir kontra HCV

F'analizi ta' replikazzjoni minn oriġini singola tas-sottotip 1b ta' HCV, il-valur IC₅₀ ta' telaprevir kontra HCV li jinstab fin-natura kien 0.354 μM li jixbah lill-analizi ta' virus infettiv tas-sottotip 1a b'IC₅₀ ta' 0.28 μM.

Reżistenza

Varjanti tal-HCV assoċjati ma' falliment viroloġiku meta tinghata l-kura jew irkadar kienu evalwati permezz ta' mutagenesi mmirata lejn is-sit fl-assaġġ ta' replikazzjoni minn oriġini singola. Il-varjanti V36A/M, T54A/S, R155K/T, u A156S taw livelli aktar baxxi ta' reżistenza *in vitro* għal telaprevir (żjieda ta' 3 darbiet sa 25 darba aktar fl-IC₅₀ ta' telaprevir), u l-varjanti A156V/T u V36M+R155K taw livelli oġhla ta' reżistenza *in vitro* għal telaprevir (żjieda ta' > 25 darba fl-IC₅₀ ta' telaprevir). Il-varjanti ta' replikazzjoni minn oriġini singola imnissla minn sekwenzi miġbura minn pazjenti wrew riżultati jixxiebbu.

Il-kapaċità ta' replikazzjoni *in vitro* tal-varjanti reżistenti għal telaprevir kienet anqas minn dik tal-virus li jinstab fin-natura.

Reżistenza inkroċjata

Varjanti reżistenti għal telaprevir kienu ttestjati għal reżistenza inkroċjata għal impedituri ta' protease rappreżentattivi fis-sistema ta' replikazzjoni ta' HCV minn oriġini singola. Replikazzjoni minn oriġini singola b'sostituzzjonijiet singoli tal-pożizzjonijiet 155 jew 156 u varjanti doppji b'sostituzzjonijiet fir-residwi 36 u 155 urew reżistenza inkroċjata għall-impedituri kollha ta' protease ittestjati b'firxa wiesa ta' sensitivitàjiet. Il-varjanti kollha reżistenti għal telaprevir li ġew studjati baqgħu kompletament sensitivi għal interferon-alfa, ribavirin, u għal-rappreżentattivi ta' impedituri tal-polimerase ta' HCV li huma nukleoside u li mhumiex nukleoside fis-sistema ta' replikazzjoni minn oriġini singola. Ma hemm l-ebda dejta klinika dwar il-kura mill-ġdid ta' pazjenti li fallew terapija bbażata fuq impeditur tal-protease ta' HCV NS3-4A, bħal ma hu telaprevir, u l-anqas ma hemm dejta dwar korsijiet ripetuti ta' kura b'telaprevir.

Studji viroloġiċi kliniċi

Fir-provi kliniċi tal-Fazi 2 u 3 b'telaprevir, pazjenti li qatt ma kienu hađu kura qabel u dawk li qabel ma kinitx hadmet il-kura fuqhom li kellhom varjanti li l-biċċa l-kbira tagħhom kienu reżistenti għal telaprevir fil-linja bażi (qabel il-kura) kienu rari (V36M, T54A u R155K < 1% u T54S 2.7%).

Reżistenza kbira għal telaprevir fil-linja bażi ma teskludix suċċess bil-kura ta' telaprevir, peginterferon alfa, u ribavirin. L-impatt ta' varjanti li l-biċċa l-kbira tagħhom kienu reżistenti għal telaprevir fil-linja bażi x'aktarx li jkun l-aktar qawwi f'pazjenti b'rispons baxx għal interferons, bħal pereżempju dawk li qabel ma kienu rrispondew xejn.

Total ta' 215 minn 1,169 pazjent ikkurati bi skeda ta' T12/PR fi prova klinika tal-Fazi 3 kellhom falliment viroloġiku meta ngħatat il-kura jew (n = 125) jew irkadar (n = 90). Fuq bażi ta' analizi ta' sekwenzar tal-popolazzjoni ta' HCV f'dawn il-215-il pazjent, l-evoluzzjoni ta' varjanti ta' HCV reżistenti għal telaprevir instabet f'105 (84%) falliment viroloġiku u f'55 (61%) pazjent li rkadew, u l-

virus tat-tip li jinstab fin-natura nstab fi 15-il falliment viroloġiku (12%) u f'24 (27%) pazjent li rkadew. Dejta ta' sekwenzar ta' HCV ma kinitx disponibbli għal 16-il individwu (7%). L-analiżi tas-sekwenza tal-varjanti rezistenti għal telaprevir identifikat sostituzzjonijiet f'4 pozizzjonijiet fil-qasam NS3-4A tal-protease, konsistenti mal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' telaprevir (V36A/M, T54A/S, R155K/T, u A156S/T/V). Fl-istudju kliniku ta' fazi 3 C211, ma kien hemm ebda differenza fit-tip ta' varjanti emergenti bejn pazjenti li rċevew telaprevir 1,125 mg darbtejn kuljum (b.i.d.) u pazjenti li rċevew telaprevir 750 mg kull 8 sigħat (q8h). Proporzjonijiet simili ta' pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament kellhom varjanti rezistenti għal telaprevir fil-hin ta' falliment. Falliment viroloġiku waqt il-kura meta nġhatat kura b'telaprevir kien il-biċċa l-kbira assoċjat ma' varjanti rezistenti f'livell aktar għoli, u rkadar kien il-biċċa l-kbira assoċjat ma' varjanti rezistenti f'livell aktar baxx jew ma' virus li jinstab fin-natura.

Pazjenti b'HCV tal-ġenotip 1a l-biċċa l-kbira kellhom varjanti V36M uR155K singoli u mhallta fil-waqt li pazjenti b'HCV tal-ġenotip 1b l-biċċa l-kbira kellhom varjanti V36A, T54A/S, u A156S/T/V. Din id-differenza x'aktarx li ġejja minhabba barriera ġenetika oghla għas-sostituzzjonijiet V36M u R155K għal ġenotip 1b milli għal ġenotip 1a. Fost il-pazjenti kkurati b'telaprevir, falliment viroloġiku meta tingħata l-kura kien aktar frekwenti f'pazjenti bil-ġenotip 1a milli f'dawk bil-ġenotip 1b u aktar frekwenti f'dawk li qabel ma rrispondewx għal kura milli f'popolazzjonijiet oħra (dawk li qatt ma ħadu kura qabel, dawk li qabel kienu rkadew, dawk li qabel ma kinux irrispondew b'mod sħiħ; ara sezzjoni 5.1, Esperjenza Klinika, Effikaċja f'Adulti li kienu Kkurati Qabel).

Il-profil ta' rezistenza osservat fl-Istudju HPC3008 f'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV-1 kien jixbah il-profil ta' rezistenza f'pazjenti infettati b'HCV biss.

Il-profil ta' rezistenza osservat fi Studju HPC3006 f'reċipjenti ta' trapjant tal-fwied infettati b'HCV-1 li ma nġhatawx trattament qabel u b'esperjenza ta' trattament li kienu fuq programm stabbli ta' kura bl-immunosoppressanti tacrolimus jew cyclosporin A kien simili għall-profil ta' rezistenza f'pazjenti infettati b'HCV mingħajr trapjant tal-fwied.

Analizi li segwiet pazjenti kkurati b'INCIVO li ma kisbux SVR uriet li l-popolazzjoni tal-virus tat-tip li jinstab fin-natura żdiedet u l-popolazzjoni tal-varjanti rezistenti għal telaprevir kienet ftit wisq biex titkejjel fuq perijodu ta' żmien wara t-tieni tal-kura b'telaprevir. Minn studji tal-Fazi 3 ta' tahlita ta' 255 pazjent li qatt ma ħadu kura qabel u pazjenti li kienu ġew ikkurati qabel 108, 111, u C216 li fihom kienu tfaċċaw varjanti rezistenti għal telaprevir waqt il-kura, 152 (60%) individwu ma kienx fadlilhom varjanti rezistenti li setgħu jitkejlu bis-sekwenzar tal-popolazzjoni (segwiti għal żmien medjan ta' 10 xhur). Mit-393 varjanti rezistenti li nstabu f'255 pazjent, 68% tal-varjanti NS3-36, 84% tal-varjanti NS3-54, 59% tal-varjanti NS3-155, 86% tal-varjanti NS3-156, u 52% tal-varjanti NS3-36M+NS3-155K ma nstabux aktar.

Fi studju fejn ġew segwiti 98 pazjent li qatt ma ħadu kura qabel u dawk li l-kura fuqhom kienet falliet li kienu kkurati bi skeda ta' għoti ta' INCIVO fi studju tal-Fazi 2 jew tal-Fazi 3 u ma kisbux SVR, varjanti ta' telaprevir ma nstabux aktar f'85% (83/98) tal-pazjenti (segwiti għal żmien medjan ta' 27.5 xahar). Analizi ta' sekwenzar relatat ma' klonu ta' sottosett ta' pazjenti li kellhom it-tip ta' HCV li jinstab fin-natura permezz ta' sekwenzar ta' popolazzjoni (n = 20), li qabblat il-frekwenza tal-varjanti rezistenti qabel il-bidu tal-kura b'telaprevir u wara li ġew segwiti, uriet li l-popolazzjoni ta' varjanti ta' HCV fil-pazjenti kollha kienet marret lura għal-livelli ta' qabel il-kura. Iż-żmien medjan biex varjanti rezistenti għal telaprevir isiru ftit wisq biex jitkejlu permezz ta' sekwenzar ta' popolazzjoni kien itwal għall-varjanti NS3-36 (6 xhur), NS3-155 (9 xhur) u NS3-36M+NS3-155K (12-il xahar) osservati l-biċċa l-kbira f'pazjenti bil-ġenotip 1a milli għall-varjanti NS3-54 (xahrejn) u NS3-156 (3 xhur) osservati l-biċċa l-kbira f'pazjenti bil-ġenotip 1b.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' INCIVO f'pazjenti b'epatite C kronika tal-ġenotip 1 kienu stmati f'erba' studji tal-Fazi 3: 3 f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu kura qabel u 1 f'pazjenti li kienu ħadu kura qabel (dawk li rkadew, dawk li ma rrispondewx b'mod sħiħ, u dawk li ma rrispondew xejn). Pazjenti f'dawn

I-istudji, 108, 111 and C216, kellhom mard ikkumpensat tal-fwied, RNA ta' HCV li setgħet titkejjel u istopatoloġija tal-fwied konsistenti ma' epatite Ċ kronika. Sakemm ma kienx indikat mod ieħor, INCIVO ngħata f' doża ta' 750 mg kull 8 sigħat (q8h); id-doża ta' peginterferon alfa-2a kienet ta' 180 µg/gimgha, u d-doża ta' ribavirin kienet ta' 1,000 mg/jum (pazjenti jiżnu < 75 kg) jew 1,200 mg/jum (pazjenti jiżnu ≥ 75 kg). Il-valuri tal-RNA ta' HCV fil-plażma tkejlu permezz tat-test għall-HCV COBAS® TaqMan® (verżjoni 2.0), għal użu mas-Sistema ta' Purità Għolja. L-analizi kellha l-aktar livell baxx ta' kwantifikazzjoni ta' 25 IU/ml.

Fid-deskrizzjoni tar-riżultati għall-fażi 3 tal-istudji 108, 111, u C216, SVR, li huwa kkunsidrat bħala kura viroloġika, kien iddefinit skont l-istima ta' RNA ta' HCV fil-perjodu tal-viżti tal-gimgha ta' studju 72, permezz tal-aħħar kejl meħud fil-perjodu. Fil-każ tad-dejta li mhijiex disponibbli għall-perjodu tal-gimgha 72, intuża l-aħħar punt ta' dejta għal RNA ta' HCV mill-gimgha 12 ta' segwita' 1 quddiem. Barra minn hekk, biex jiġi ddeterminat l-SVR intuża l-limitu ta' kwantifikazzjoni ta' 25 IU/ml.

Fid-deskrizzjoni tar-riżultati mill-istudji ta' Fażi 3 għall-Istudji C211, HPC3008 u HPC3006, SVR12, li huwa kkunsidrat bħala kura viroloġika, kien iddefinit skont kwantifikazzjoni ta' RNA ta' HCV taħt il-limitu (25IU/ml) permezz tal-aħħar kejl fil-viżta 12-il gimgha wara t-tmiem ipjuntat tat-trattament.

Effikaċja f' adulti li qatt ma kienu ħadu kura qabel

Studju C211

Studju C211 kien studju tal-Fażi 3, randomised, open-label, li sar f' pazjenti li qatt ma kienu ħadu kura qabel li ġew randomizzati f' wieħed minn żewġ gruppi ta' kura: INCIVO 750 mg kull 8 sigħat [T12(q8h)/PR] jew INCIVO 1,125 mg darbtejn kuljum [T12(b.i.d.)/PR] flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin. L-għan ewlieni kien li juru n-noninferiorità ta' T12(b.i.d.)/PR fuq T12(q8h)/PR. Il-pazjenti kollha rċewew 12-il gimgha ta' kura b'INCIVO flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin. Fil-gimgha 12, twaqqaf id-dożaġġ ta' INCIVO u l-pazjenti baqaw fuq kura bi peginterferon alfa-2a u ribavirin. It-tul ta' kura totali kien determinat abbażi tar-rispons virali tal-pazjenti individwali fuq il-kura. Jekk pazjent lahaq RNA ta' HCV tiegħu li kienet f'it wisq biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) f' gimgha 4, it-tul totali tal-kura kienet ta' 24 gimgha. Inkella, it-tul totali tal-kura kienet ta' 48 gimgha.

Is-740 pazjent irregistrati kellhom età medjana ta' 51 sena (firxa: 18 sa 70); 60% tal-pazjenti kienu maskili; 21% kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem ≥ 30 kg/m²; 5% kienu Suwed; 2% kienu Asjatiċi; 85% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ≥ 800,000 IU/ml; 15% kellhom fibrozi li tghaqqad vini flimkien; 14% kellhom cirrozi; 57% kellhom HCV tal-ġenotip 1a; u 43% kellhom HCV tal-ġenotip 1b.

Ir-rata ta' SVR12 għall-grupp T12(b.i.d.)/PR kienet ta' 74% (274/369) meta mqabbla ma' 73% (270/371) fil-grupp T12(q8h)/PR b'95% intervall tal-kunfidenza tad-differenza: -4.9%, 12.0%. Il-limitu baxx tal-95% CI (-4.9%) kien ikbar mill-margini pre-determinat ta' noninferiorità ta' -11% u għalhekk in noninferiorità ta' T12(b.i.d.)/PR fuq T12(q8h)/PR ġie muri. Tabella 5 turi r-rati ta' rispons għal-gruppi T12(b.i.d.)/PR u T12(q8h)/PR.

Tabella 5: Rati ta' rispons: Studju C211		
	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
Riżultat tal-kura		
SVR12	74% (274/369)	73% (270/371)
L-RNA tal-HCV kienet f'it wisq biex titkejjel fil-gimgha 4 ^a (target ma jistax jitkejjel)	69% (256/369)	67% (250/371)
L-RNA tal-HCV kienet f'it wisq biex titkejjel fil-gimghat 4 u 12 (target ma jistax jitkejjel)	66% (244/369)	63% (234/371)

SVR f'pazjenti b'RNA tal-HCV f'it wisq biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12	89% (218/244)	89% (209/234)
SVR f'pazjenti li ma kellhomx RNA tal-HCV f'it wisq biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12	45% (56/125)	45% (61/137)
Pazjenti minghajr SVR	26% (95/369)	27% (101/371)
Falliment virologiku waqt il-kura ^b	10% (38/369)	10% (36/371)
Irkadar ^c	8% (23/300)	6% (19/293)
Ohrajn ^d	9% (34/369)	12% (46/371)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1,125 mg darbtejn kuljum ghal 12-il gimgha bi peginterferon alfa-2a u ribavirin ghal 24 jew 48 gimgha; T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg kull 8 sigħat ghal 12-il gimgha bi peginterferon alfa-2a u ribavirin ghal 24 jew 48 gimgha

^a Pazjenti li kellhom tul totali ta' kura ppjanat ta' 24 gimgha.

^b Falliment virologiku waqt il-kura jinkludi pazjenti li laħqu regola tat-twaqqif virologiku definit f'protokoll u li ma kellhom hrug tal-virus mill-gdid.

^c Irkadar gie definit bħal meta jkollok inqas minn 25 IU/ml fl-aħħar tat-trattament ippjanat segwit minn RNA tal-HCV \geq 25 IU/ml fl-aħħar osservazzjoni waqt il-viżta tas-segwitu tal-SVR.

^d Ohrajn jinkludu pazjenti li kellhom RNA tal-HCV li seta' jitkejjel fl-aħħar tat-trattament ippjanat imma li ma kellhom hrug tal-virus mill-gdid, u pazjenti li kellhom evalwazzjoni tal-SVR nieqsa ma tul is-segwitu ppjanat.

Tabella 6 turi r-rati tal-SVR skont il-ġenotip IL28B u l-istadju tal-fibrozi ta' fwied fil-linja bażi.

Tabella 6: Rati SVR għas-sottogruppi tal-pazjenti: Studju C411		
Sottogrupp	T12(b.i.d.)/PR N = 369 % (n/N)	T12(q8h)/PR N = 371 % (n/N)
Ġenotip IL28B		
CC	92% (97/105)	87% (92/106)
CT	67% (139/206)	68% (141/208)
TT	66% (38/58)	65% (37/57)
Fibrozi tal-fwied fil-linja bażi		
Ebda fibrozi jew fibrozi minima	80% (138/172)	79% (140/177)
Fibrozi tal-vina portal	79% (75/95)	80% (68/85)
Fibrozi li tgħaqqad vini flimkien	67% (32/48)	64% (38/59)
Ċirrozi	54% (29/54)	49% (24/49)

T12(b.i.d.)/PR: INCIVO 1,125 mg darbtejn kuljum ghal 12-il gimgha bi peginterferon alfa-2a u ribavirin ghal 24 jew 48 gimgha; T12(q8h)/PR: INCIVO 750 mg kull 8 sigħat ghal 12-il gimgha bi peginterferon alfa-2a u ribavirin ghal 24 jew 48 gimgha

Studju 108 (ADVANCE)

L-istudju 108 kien studju tal-Fazi 3, randomised, double-blind, bi grupp parallel, ikkontrollat bi placebo li sar f'pazjenti li qatt ma kienu hađu kura qabel. INCIVO ngħata għall-ewwel 8 gimghat ta' kura (skeda T8/PR) jew għall-ewwel 12-il gimgha ta' kura (skeda T12/PR) flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin jew għal 24 jew għal 48 gimgha. Pazjenti li l-RNA ta' HCV tagħhom kienet f'it wisq biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12 irċievew 24 gimgha ta' kura b' peginterferon alfa-2a u ribavirin, u l-pazjenti li kellhom RNA ta' HCV li setgħet titkejjel fil-gimghat 4 u 12 irċievew 48 gimgha ta' kura b' peginterferon alfa-2a u ribavirin. L-iskeda ta' kontroll (Pbo/PR) kellha tul ta' żmien ta' kura fiss ta' 48 gimgha, bi placebo jaqbel ma' telaprevir għall-ewwel 12-il gimgha u peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 gimgha.

L-1,088 pazjent imdahħla fl-istudju kellhom età medjana ta' 49 sena (medda: 18 sa 69); 58% tal-pazjenti kienu rġiel; 23% kellhom indici tal-massa tal-ġisem ta' \geq 30 kg/m²; 9% kienu Suwed; 11% kienu ta' dixxendenza Spanjola jew Latina; 77% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV ta' \geq 800,000 IU/ml fil-linja bażi; 15% kellhom fibrozi li tgħaqqad vini flimkien; 6% kellhom ċirrozi; 59% kellhom HCV tal-ġenotip 1a; u 40% kellhom HCV tal-ġenotip 1b.

Ir-rata ta' SVR għall-grupp T8/PR kienet 72% (261/364) ($P < 0.0001$ meta mqabbel mal-grupp Pbo/PR48). Tabella 7 turi r-rati ta' rispons għall-gruppi rrakkomandati ta' T12/PR u Pbo/PR48.

	T12/PR N = 363 n/N (%)	Pbo/PR48 N = 361 n/N (%)
Riżultat tal-kura		
SVR^a	79% (285/363) (74%, 83%) ^b	46% (166/361) (41%, 51%) ^b
L-RNA tal-HCV kienet ftit wisq biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimgha 4 u 12 (eRVR)		
L-RNA tal-HCV kienet ftit wisq biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimgha 4 u 12 (eRVR)	58% (212/363)	8% (29/361)
SVR f'pazjenti (eRVR)	92% (195/212)	93% (27/29)
L-ebda eRVR	42% (151/363)	92% (332/361)
SVR f'pazjenti minghajr ebda eRVR	60% (90/151)	42% (139/332)
L-RNA tal-HCV < 25 IU/ml fl-ahħar tal-kura	82% (299/363)	62% (225/361)
Irkadar	4% (13/299)	26% (58/225)

T12/PR: INCIVO għal 12-il gimgha b'peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 24 jew 48 gimgha;

Pbo/PR: placebo għal 12-il gimgha b'peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 gimgha.

^a $P < 0.0001$; T12/PR mqabbel ma' Pbo/PR48. Id-differenza fir-rati ta' SVR (95% confidence interval) bejn il-gruppi T12/PR u Pbo/PR kienet 33 (26, 39).

^b 95% confidence interval

Ir-rati ta' SVR kienu oghla (differenza assoluta ta' mill-anqas 28%) għall-grupp ta' T12/PR milli għall-grupp ta' Pbo/PR48 fost is-sottogruppi skont is-sess, l-età, ir-razza, l-etnicità, l-indiċi tal-massa tal-gisem, is-sottotip tal-ġenotip ta' HCV, l-RNA ta' HCV fil-linja bażi (< 800,000, ≥ 800,000 IU/ml), u l-grad ta' fibrozi tal-fwied. Tabella 8 turi r-rati ta' SVR għas-sottogruppi ta' pazjenti.

Sottogrupp	T12/PR	Pbo/PR
Irgiel	78% (166/214)	46% (97/211)
Età minn 45 sa ≤ 65 sena	73% (157/214)	39% (85/216)
Suwed	62% (16/26)	29% (8/28)
Dixxendenza Spanjola jew Latina	77% (27/35)	39% (15/38)
BMI ≥ 30 kg/m ²	73% (56/77)	44% (38/87)
RNA ta' HCV ≥ 800,000 IU/ml fil-linja bażi	77% (215/281)	39% (109/279)
Ġenotip 1a ta' HCV	75% (162/217)	43% (90/210)
Ġenotip 1b ta' HCV	84% (119/142)	51% (76/149)
Fibrozi ta' fwied fil-linja bażi		
L-ebda fibrozi, ftit fibrozi, jew fibrozi tal-vina portali	82% (237/290)	49% (140/288)
Fibrozi li tghaqqad vini flimkien	63% (33/52)	35% (18/52)
Ċirrozi	71% (15/21)	38% (8/21)

T12/PR: INCIVO għal 12-il gimgha b'peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 24 jew 48 gimgha;

Pbo/PR: placebo għal 12-il gimgha b'peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 gimgha.

Studju 111 (ILLUMINATE)

L-istudju 111 kien studju tal-Fazi 3, randomised, open-label, li sar f'pazjenti li qatt ma kienu hađu kura qabel. L-istudju kien imfassal biex iqabbel rati ta' SVR f'pazjenti li l-RNA ta' HCV tagħhom kien ftit wisq biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12 li kienu kkurati b'INCIVO għal 12-il gimgha flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 24 gimgha (skeda T12/PR24) jew għal 48 gimgha (skeda T12/PR48). Pazjenti li l-RNA ta' HCV tagħhom kienet ftit wisq biex

titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12 kienu randomised fil-gimgha 20 biex jew jirċievu 24 gimgha jew inkella 48 gimgha ta' kura b'peginterferon alfa-2a u ribavirin. L-istima primarja kienet valutazzjoni ta' non-inferjorità, bl-użu ta' margini ta' -10.5% tal-iskeda ta' 24 gimgha mqabbla mal-iskeda ta' 48 gimgha f'pazjenti b'RNA tal-HCV li kienet f'it wisq biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12.

Il-540 pazjent imdahhla fl-istudju kellhom età medja ta' 51 sena (medda: minn 19 sa 70); 60% tal-pazjenti kienu rġiel; 32% kellhom indiċi tal-massa tal-gisem ta' $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 14% kienu Suwed; 10% kienu ta' dixxendenza Spanjola jew Latina; 82% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV ta' $> 800,000 \text{ IU/ml}$ fil-linja bażi; 16% kellhom fibrozi li tghaqqad vini flimkien; 11% kellhom ċirrozi; 72% kellhom HCV tal-ġenotip 1a; u 27% kellhom HCV tal-ġenotip 1b.

Total ta' 352 (65%) pazjent kellhom f'it wisq RNA tal-HCV biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12. Tabella 9 turi r-rati ta' rispons. F'pazjenti li kellhom f'it wisq RNA ta' HCV biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12, ma kien hemm l-ebda benefiċċju addizzjonali li ttawwal iż-żmien ta' kura b'peginterferon alfa-2 u ribavirin għal 48 gimgha (differenza ta' 2%; 95% confidence interval: -4%, 8% fir-rati ta' SVR).

Riżultat tal-kura	Pazjenti li kellhom f'it wisq RNA ta' HCV biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12		T12/PR Il-pazjenti kollha ^a N = 540
	T12/PR24 N = 162	T12/PR48 N = 160	
SVR	92% (149/162) (87%, 96%) ^b	90% (144/160) (84%, 94%) ^b	74% (398/540) (70%, 77%) ^b
RNA ta' HCV < 25 IU/ml fl-aħħar tal-kura.	98% (159/162)	93% (149/160)	79% (424/540)
Irkadar	6% (10/159)	1% (2/149)	4% (19/424)

T12/PR24: INCIVO għal 12-il gimgha b'peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 24 gimgha;

T12/PR48: INCIVO għal 12-il gimgha b'peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 gimgha

^a Il-pazjenti kollha jinkludu t-322 pazjent bi f'it wisq RNA tal-HCV biex tista' titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12 u l-218-il pazjent iehor ikkurati fl-istudju (118 li ma kellhomx RNA tal-HCV li ma setgħetx titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12 u 100 li ma komplewx l-istudju qabel il-gimgha 20, meta sehhet ir-randomisation).

^b 95% confidence interval

Ir-rata ta' SVR għall-pazjenti Suwed kienet ta' 62% (45/73). Tabella 10 turi r-rati ta' SVR skont il-grad ta' fibrozi fil-linja bażi.

Settegrupp	Pazjenti li fihom l-RNA ta' HCV ma' setgħetx titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12		T12/PR Il-Pazjenti Kollha ^a
	T12/PR24	T12/PR48	
Grada fibrozi, f'it fibrozi, jew fibrozi tal-vina portali	96% (119/124)	91% (115/127)	77% (302/391)
Fibrozi li tghaqqad vini flimkien	95% (19/20)	86% (18/21)	74% (65/88)
Ċirrozi	61% (11/18)	92% (11/12)	51% (31/61)

T12/PR24: INCIVO għal 12-il gimgha b'peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 24 gimgha;

T12/PR48: INCIVO għal 12-il gimgha b'peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 gimgha

^a Il-pazjenti kollha jinkludu t-322 pazjent bi f'it wisq RNA tal-HCV biex tista' titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12 u l-218-il pazjent iehor ikkurati fl-istudju (118 li ma kellhomx RNA tal-HCV li ma setgħetx titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12 u 100 li ma komplewx l-istudju qabel il-gimgha 20, meta sehhet ir-randomisation).

L-effikaċċja f'adulti li kienu ħadu kura qabel

Studju C216 (REALIZE)

L-istudju C216 kien studju randomised, double-blind, tal-Fazi 3, ikkontrollat bi placebo li sar f'pazjenti li ma kisbux SVR meta qabel kienet inġatattalhom kura b'peginterferon alfa-2a u ribavirin jew peginterferon alfa-2b u ribavirin. L-istudju iddaħħlu fih pazjenti li qabel kienu rkadew (pazjenti li fihom l-RNA ta' HCV kienet f'it wisq biex titkejjel wara t-tmiem tal-kura bi skeda ta' kura bbazata fuq interferon pegilat, iżda li kellhom RNA ta' HCV li setgħet titkejjel fi żmien 24 ġimgha meta ġew segwiti wara l-kura) u pazjenti li qabel ma kinux rrispondew għall-kura (pazjenti li kellhom livelli tal-RNA ta' HCV li setgħu jitkejju waqt jew fi tmiem mill-anqas 12-il ġimgha ta' kura). Il-popolazzjoni ta' dawk li ma kinux irrispondew għall-kura kienet magħmula minn żewġ sottogruppi: dawk li qabel ma kinux rrispondew b'mod shiħ għall-kura (tnaqqis ta' 2 log₁₀ jew aktar fl-RNA ta' HCV fil-ġimgha 12, iżda li ma kisbux RNA ta' HCV li kienet f'it wisq biex titkejjel fi tmiem il-kura b'peginterferon u ribavirin) u dawk li ma kinux rrispondew għall-kura (tnaqqis ta' anqas minn 2 log₁₀ fl-RNA ta' HCV fil-ġimgha 12 meta qabel kienet inġatattalhom kura b'peginterferon u ribavirin).

Il-pazjenti kienu radomised fi proporzjon ta' 2:2:1 għal wiehed mit-tliet gruppi ta' kura: bidu fl-istess hin (T12/PR48): INCIVO minn jum 1 sa ġimgha 12; bidu mdewwem (T12(DS)/PR48): INCIVO mill-ġimgha 5 sal-ġimgha 16; Pbo/PR48: placebo sal-ġimgha 16. L-iskedi kollha ta' kura kellhom 48 ġimgha ta' kura b'peginterferon alfa-2a u ribavirin.

Is-662 pazjent mdahħla fl-istudju kellhom età medjana ta' 51 sena (medda: minn 21 sa 70); 70% tal-pazjenti kienu rġiel; 26% kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem ≤ 30 kg/m²; 5% kienu Suwed; 11% kienu ta' dixxendenza Spanjola jew Latina; 89% kellhom livell ta' RNA ta' HCV ta' > 800,000 IU/ml fil-linja bażi; 22% kellhom fibrozi li tghaqqad vini ilimkien; 26% kellhom ċirrozi; 54% kellhom HCV tal-ġenotip 1a; u 46% kellhom HCV tal-ġenotip 1b.

Rati ta' SVR għall-grupp T12(DS)/PR kienu ta' 88% (124/141) għal individwi li kienu rkadew qabel, 56% (27/48) għal individwi li qabel ma kinux rrispondew b'mod shiħ, u 33% (25/75) għal individwi li qabel ma kienu rrispondew xejn għall-kura. It-tabella 11 turi li r-rati ta' rispons għal ferġat rakkomandati ta' bidu l-istess hin (T12/PR48), u tal-Pbo/PR48.

Riżultat tal-kura	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR48 % (n/N)
SVR		
Dawk li qabel kienu rkadew ^a	84% (122/145) (77%, 90%) ^b	22% (15/68) (13%, 34%) ^b
Dawk li ma kinux rrispondew għall-kura b'mod shiħ ^a	61% (30/49) (46%, 75%) ^b	15% (4/27) (4%, 34%) ^b
Dawk li qabel ma kienu rrispondew xejn għall-kura ^a	31% (22/72) (20%, 43%) ^b	5% (2/37) (1%, 18%) ^b
RNA ta' HCV < 25 IU/ml fl-Aħhar tal-kura		
Dawk li qabel kienu rkadew	87% (126/145)	63% (43/68)
Dawk li qabel ma kinux irrispondew b'mod shiħ għall-kura	73% (36/49)	15% (4/27)
Dawk li qabel ma kienu rrispondew xejn għall-kura	39% (28/72)	11% (4/37)
Irkadar		
Dawk li qabel kienu rkadew	3% (4/126)	63% (27/43)
Dawk li qabel ma kinux irrispondew b'mod shiħ għall-kura	17% (6/36)	0% (0/4)
Dawk li qabel ma kienu rrispondew xejn għall-kura	21% (6/28)	50% (2/4)

T12/PR48: INCIVO għal 12-il ġimgha segwit minn placebo għal 4 ġimghat, flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 ġimgha;

Pbo/PR48: placebo għal 16-il ġimgha flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 ġimgha

^a $P < 0.001$, T12/PR imqabbel ma' Pbo/PR48. Id-differenza fir-rati ta' SVR (95% confidence interval) bejn il-gruppi T12/PR u Pbo/PR kienet 63 (51, 74) għal dawk li qabel kienu rkadew, 46 (27, 66) għal dawk li qabel ma kinux irrispondew b'mod shih, u 26 (13, 39) għal dawk li qabel ma kienu rrispondew xejn għal kura.

^b 95% confidence interval

Għall-popolazzjonijiet kollha tal-istudju (dawk li qabel kienu rkadew, dawk li qabel ma kinux irrispondew b'mod shih u dawk li qabel ma kienu rrispondew xejn għall-kura), ir-rati ta' SVR kienu oghla għall-grupp T12/PR milli għall-grupp ta' Pbo/PR48 fost is-sottogruppi skont is-sess, l-età, ir-razza, l-etnicità, l-indiċi tal-massa tal-ġisem, is-sottotip tal-ġenotip ta' HCV, il-livell tal-RNA ta' HCV fil-linja bażi u l-grad ta' fibrozi fil-fwied. It-Tabella 12 turi r-rati ta' SVR skont il-grad ta' fibrozi fil-fwied.

Tabella 12: Rati ta' SVR skont il-grad ta' fibrozi fil-fwied fil-linja bażi: Studju C216		
Grad ta' fibrozi fil-fwied	T12/PR	Pbo/PR48
Dawk li qabel kienu rkadew		
Ftit li xejn jew l-ebda fibrozi jew fibrozi fil-vina portali	84% (68/81)	32% (12/38)
Fibrozi li tgħaqqad vini ma' xulxin	86% (31/36)	13% (2/15)
Ċirrozi	82% (23/28)	7% (1/15)
Dawk li qabel ma kinux irrispondew b'mod shih għall-kura		
Ftit li xejn jew l-ebda fibrozi jew fibrozi fil-vina portali	79% (19/24)	18% (3/17)
Fibrozi li tgħaqqad vini ma' xulxin	71% (5/7)	0 (0/5)
Ċirrozi	53% (6/18)	20% (1/5)
Dawk li qabel ma kienu rrispondew xejn għall-kura		
Ftit li xejn jew l-ebda fibrozi jew fibrozi fil-vina portali	31% (9/29)	6% (1/18)
Fibrozi li tgħaqqad vini ma' xulxin	47% (8/17)	0 (0/9)
Ċirrozi	19% (5/26)	10% (1/10)

T12/PR48: INCIVO għal 12-il ġimgha segwit minn placebo għal 4 ġimghat, flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 ġimgha;

Pbo/PR48: placebo għal 16-il ġimgha flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 ġimgha

It-Tabella 13 turi r-rati ta' SVR skont ir-rispons fil-ġimgha 4 (tnaqqis $< 1 \log_{10}$ jew $\geq 1 \log_{10}$ fl-HCV RNA) għal dawk li qabel ma kinux irrispondew b'mod shih għall-kura u għal dawk li qabel ma kienu rrispondew xejn għall-kura fil-grupp T12(DS)/PR.

Tabella 13: Rati ta' SVR skont ir-rispons fil-ġimgha 4 (tnaqqis $< 1 \log_{10}$ jew $\geq 1 \log_{10}$ fil-grupp T12(DS)/PR48: Studju C216		
Rispons Ta' Qabel għal-Kura	T12(DS)/PR % (n/N)^a	
	Tnaqqis $< 1 \log_{10}$ fl-HCV RNA fil-ġimgha 4	Tnaqqis $\geq 1 \log_{10}$ fl-HCV RNA fil-ġimgha 4
Dawk li qabel ma kinux irrispondew b'mod shih għall-kura	56% (10/18)	63% (17/27)
Dawk li qabel ma kienu rrispondew xejn għall-kura	15% (6/41)	54% (15/28)

^a jinkludi biss dejta dwar pazjenti li kellhom HCV RNA tal-ġimgha 4 disponibbli

L-Istudju 106 u l-Istudju 107

L-Istudju 106 kien studju randomised, double-blind, tal-Fazi 2 ikkontrollat bi placebo li fih iddahhlu pazjenti li qabel kienu digà fallelw kura b'peginterferon alfa-2a u ribavirin jew peginterferon alfa-2b u ribavirin. Fost dawk li qabel kienu rkadew fil-grupp ta' kura T12/PR24 li ma kellhomx RNA tal-HCV li setgħet titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12 tal-kura, ir-rata ta' SVR kienet 89% (25/28) u rata ta' rkadar kienet ta' 7%.

L-istudju 107 kien studju open label li fih iddahhlu l-istess pazjenti li fi studju tal-Fazi 2 ta' telaprevir kienu kkurati fil-grupp ta' kontroll (placebo, peginterferon alfa-2a, u ribavirin) u li ma kisbux SVR f'dan l-istudju tal-Fazi 2. Fost dawk li qabel kienu rkadew fil-grupp ta' kura T12/PR24 li ma kellhomx RNA ta' HCV li setgħet titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimghat 4 u 12 ta' kura, ir-rata ta' SVR kienet 100% (24/24).

L-użu ta' peginterferon alfa 2a jew 2b

Żewġ tipi ta' peginterferon alfa (2a u 2b) ġew studjati fl-istudju C208, open label, randomised tal-Fazi 2a f'pazjenti li qatt ma kienu hadu kura qabel.

Il-pazjenti kollha rċievew 12 il-gimgha ta' INCIVO flimkien mat-terapija standard ta' peginterferon alfa/ribavirin. Il-pazjenti kienu randomised għal 1 mill-4 gruppi ta' kura:

- INCIVO 750 mg kull 8 sigħat ma' peginterferon alfa-2a 180 µg/gimgha u ribavirin 1,000 jew 1,200 mg/jum
- INCIVO 750 mg kull 8 sigħat ma' peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/gimgha u ribavirin 800 jew 1,200 mg/jum
- INCIVO 1,125 mg kull 12-il siegħa ma' peginterferon alfa-2a 180 µg/gimgha u ribavirin 1,000 jew 1,200 mg/jum
- INCIVO 1,125 mg kull 12-il siegħa ma' peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/gimgha u ribavirin 800 jew 1,200 mg/jum

Peginterferon alfa-2a/peginterferon alfa-2b u ribavirin intuzaw skont is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rilevanti tagħhom. Fil-gimgha 12, l-ghot ta' dozi ta' INCIVO intemm u l-pazjenti komplew jiehdu t-terapija standard biss. 73.8% (59/80) tal-pazjenti fil-gabra ta' gruppi ta' peginterferon alfa-2a issodisfaw il-kriterji (RNA ta' HCV li hija f'it wisq biex titkejjel (target ma jistax jitkejjel) fil-gimgha 4 sal-gimgha 20) għaż-żmien ta' kura mqassar b'peginterferon/ribavirin għal 24 gimgha meta mqabbel ma' 61.7% (50/81) tal-pazjenti fil-gabra ta' gruppi ta' peginterferon alfa-2b.

	T12P(2a)R48 N = 80 (%) n/N	T12P(2b)R48 N = 81 (%) n/N
Riżultat tal-kura		
SVR ^a	83.8 (67/80)	81.5 (66/81)
Hruġ tal-virus mill-gdid	5 (4/80)	12.3 (10/81)
Irkadar	8.1 (6/74 ^b)	4.2 (3/71 ^b)

T12P(2a)R48: INCIVO għal 12-il gimgha flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 24 jew 48 gimgha

T12P(2b)R48: INCIVO għal 12-il gimgha flimkien ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin għal 24 jew 48 gimgha

^a 95% confidence interval għad-differenza kien ta' (-10.8, 12.1)

^b Id-dominatur kien in-numru ta' pazjenti b'RNA ta' HCV li ma tistax titkejjel (target ma jistax jitkejjel) wara li ppreċat il-kura.

Dejta dwar effikaċja għal tul ta' żmien

Studju 112 (EXTEND)

Studju li għal 3 snin segwa pazjenti li kisbu SVR bi skeda bbażata fuq INCIVO wera li > 99% (122/123) tal-pazjenti zammew l-istat ta' SVR tagħhom matul il-perijodu li fih kienu segwiti (tul medjan ta' 22 xahar).

Effikaċja fl-adulti b'koinfezzjoni ta' HCV/HIV-1

Studju 110

Studju 110 kien studju ta' fażi II, *double-blind*, ikkontrollat bi placebo li sar f'pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali b'koinfezzjoni kronika b'HCV tal-ġenotip 1/HIV li qatt ma' kienu hadu kura għall-

epatite C. Il-pazjenti jew ma kinux fuq kura antiretrovali (ghadd ta' $CD4 \geq 500$ ċellula/mm³), jew inkella kellhom HIV stabbli u kkontrollata (RNA ta' HIV < 50 kopja/ml, ghadd ta' $CD4 \geq 300$ ċellula/mm³) li kienet qed tiġi kkurata b'efavirenz jew atazanavir/ritonavir flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate u emtricitabine jew lamivudine. Il-pazjenti ntgħazlu b'mod każwali għal 12-il ġimgha ta' INCIVO (750 mg kull 8 sigħat jekk ittiehed flimkien ma' atazanavir/ritonavir, tenofovir disoproxil fumarate, u emtricitabine jew lamivudine JEW 1,125 mg kull 8 sigħat jekk ittiehed flimkien ma' efavirenz, tenofovir disoproxil fumarate, u emtricitabine) jew plaċebo. Il-pazjenti kollha rċevew peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 ġimgha. Hamsa u hamsin minn 60 pazjent rċevew ribavirin b'doża fissa ta' 800 mg/jum u l-bqija tal-5 pazjenti rċevew doża ta' ribavirin ibbażata fuq il-piż. Fil-linja bażi, 3 (8%) pazjenti kellhom fibrozi li tgħaqqad il-vini flimkien u 2 (5%) pazjenti kellhom ċirrozi fil-fergħa T12/PR48. Fil-fergħa Pbo/PR, 2 (9%) pazjenti kellhom fibrozi li tgħaqqad il-vini flimkien fil-linja bażi u l-ebda pazjent ma' kellu ċirrozi fil-linja bażi. It-Tabella 15 turi r-rati ta' rispons għall-fergħat tal-kura T12/PR48 u Pbo/PR. Ir-rata ta' rispons fil-fergħa ta' Pbo/PR kienet ogħla minn dik li dehret fi studji kliniċi oħrajn ta' biterapija ma' peginterferon (rati storiċi ta' SVR < 36%).

Tabella 15: Rati ta' Rispons: Studju 110		
Riżultat tal-Kura	T12/PR48 % (n/N)	Pbo/PR % (n/N)
Rati totali ta' SVR12 ^a	74% (28/38)	45% (10/22)
Pazjenti fuq skeda abbażi ta' efavirenz	69% (11/16)	50% (4/8)
Pazjenti fuq skeda abbażi ta' atazanavir/ritonavir	80% (12/15)	50% (4/8)
Pazjenti li mhux qed jiehdu terapija antiretrovirali	71% (5/7)	33% (2/6)

T12/PR48: INCIVO għal 12-il ġimgha ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 ġimgha; Pbo/PR: plaċebo għal 12-il ġimgha ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin għal 48 ġimgha

^a RNA ta' HCV < 25 IU/ml fil-perjodu ta' segwitu fil-ġimgha 12

Studju HPC3008

L-Istudju HPC3008 kien studju *open-label*, ta' Fażi 3b li sar f'pazjenti b'koinfezzjoni kronika b'HCV tal-ġenotip 1/HIV-1 li qatt ma kienu ħadu kura qabel għal epatite C jew li ma kisbux SVR b'kura qabel b'peginterferon alfa (2a jew 2b) u ribavirin (inkluz dawk li qabel kienu rkadew, dawk li qabel ma rrispondewx b'mod shih u dawk li qabel ma rrispondew xejn għall-kura). Il-pazjenti kienu meħtieġa jkollhom < 50 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 u ghadd ta' ċelluli CD4 > 300 ċellula/mm³ meta ġew eżaminati. Il-pazjenti rċevew INCIVO bid-doża ta' 750 mg kull 8 sigħat, ħlief dawk il-pazjenti bi sekda ta' kura abbażi ta' efavirenz li rċevew INCIVO bid-doża ta' 1,125 mg kull 8 sigħat. Pazjenti li qatt ma kienu ħadu kura qabel jew dawk li qabel kienu rkadew li ma kinux ċirrotiċi u kisbu rispons viroloġiku malajr u n-tawwal (eRVR - *extended rapid virologic response*) irċevew 12-il ġimgha ta' kura b'INCIVO flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin segwiti minn 12-il ġimgha ta' kura b'peginterferon alfa-2a u ribavirin (tul ta' żmien totali ta' 24 ġimgha ta' kura). Pazjenti li qatt ma kienu ħadu kura qabel u dawk li qabel kienu rkadew li ma kisbux eRVR, dawk li qabel ma kinux irrispondew b'mod shih, dawk li qabel ma kienu rrispondew xejn u l-pazjenti ċirrotiċi kollha rċevew 12-il ġimgha ta' kura b'INCIVO flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin segwiti minn 36 ġimgha ta' kura b'peginterferon alfa-2a u ribavirin (tul ta' żmien totali ta' 48 ġimgha ta' kura). Il-pazjenti kollha rċevew ribavirin bid-doża fissa ta' 800 mg/jum. Skedi ta' terapija antiretrovirali kienu jinkludu efavirenz, atazanavir/ritonavir, raltegravir, etravirine, jew darunavir/ritonavir flimkien ma' tenofovir jew abacavir u jew lamivudine jew inkella emtricitabine.

L-oġġettiv primarju tal-istudju kien li tiġi stmata l-effikaċja antiretrovirali ta' INCIVO, peginterferon alfa-2a, u ribavirin f'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV-1 skont kejl b'SVR12.

Il-162 pazjent irregistrati fl-istudju kellhom medjan ta' età ta' 46 sena (firxa: 20 sa 67 sena); 78.4% tal-pazjenti kienu rġiel; 6.8% kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem ≥ 30 kg/m²; 4.3% kienu Suwed; 1.9% kienu Azjatiċi; 87.0% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV $\geq 800,000$ IU/ml fil-linja bażi; 17.3% kellhom fibrozi li tgħaqqad il-vini; 13.0% kellhom ċirrozi; 65.6% kellhom HCV tal-ġenotip 1a; 33.8% kellhom

HCV tal-ġenotip 1b; 39.5% (n = 64) qatt ma kienu hađu kura għal HCV qabel; 17.9% (n = 29) kienu rkadew qabel; 11.1% (n = 18) ma kinux irrispondew b'mod shih għall-kura qabel; 31.5% (n = 51) ma kienu rrispondew xejn għall-kura qabel. Il-medjan (firxa) tal-għadd ta' ċelluli CD4 fil-linja bażi kien 651 (277 sa 1,551 ċellula/mm³).

Tabella 16 turi r-rati ta' rispons f'pazjenti li qatt ma kienu hađu kura qabel u fi gruppi ta' pazjenti li kienu hađu kura qabel skont is-sottogrupp (dawk li qatt ma hađu kura qabel, dawk li qabel kienu rkadew, dawk li qabel ma rrispondewx għall-kura).

Tabella 16: Riżultat tal-kura f'pazjenti adulti b'infjezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 u koinfezzjoni b'HIV-1 fl-Istudju HPC3008			
Riżultat tal-Kura	Pazjenti li Qatt ma Hađu Kura Qabel N = 64 % (n/N)	Pazjenti li Kienu Hađu Kura Qabel skont is-Sottogrupp	
		Dawk li Qabel kienu Rkade N = 29 % (n/N)	Dawk li Qabel ma Rrispondewx għall-Kura^a N = 69 % (n/N)
SVR12	64.1% (41/64)	62.1% (18/29)	49.3% (34/69)
RNA ta' HCV ftit wisq biex titkejjel (mira ma setgħetx titkejjel) fil-gimghat 4 u 12	57.8% (37/64)	48.3% (14/29)	42.0% (29/69)
SVR f'pazjenti b'RNA ta' HCV ftit wisq biex titkejjel (mira ma setgħetx titkejjel) fil-gimghat 4 u 12	83.8% (31/37)	92.9% (13/14)	89.7% (26/29)
SVR f'pazjenti li ma kellhomx RNA ta' HCV li kienet ftit wisq biex titkejjel (mira ma setgħetx titkejjel) fil-gimghat 4 u 12	37.0% (10/27)	33.3% (5/15)	20.0% (8/40)
Rati ta' SVR għall-pazjenti b'ċirrozi jew mingħajrha			
Pazjenti mingħajr ċirrozi	65.5% (38/58)	61.5% (16/26)	52.6% (30/57)
Pazjenti b'ċirrozi	50.0% (3/6)	66.7% (2/3)	33.3% (4/12)
Riżultat għall-pazjenti mingħajr SVR12			
Falliment viroloġiku waqt il-kura ^b	21.9% (14/64)	3.4% (1/29)	37.7% (26/69)
Irkadar ^c	8.9% (4/45)	5.3% (1/19)	8.1% (3/37)
Ohrajn ^d	7.8% (5/64)	31.0% (9/29)	8.7% (6/69)

^a Dawk li qabel ma rrispondewx għall-kura jinkludu dawk li qabel ma rrispondewx b'mod shih għall-kura u dawk li qabel ma rrispondew xejn għall-kura.

^b Falliment viroloġiku waqt il-kura kien iddefinit bħala tintlaħaq regola ta' waqfien viroloġiku u/jew il-virus jitfaċċa mill-ġdid.

^c Irkadar kien iddefinit bħala wiehed ikollu RNA ta' HCV ≥ 25 IU/ml waqt il-perjodu ta' segwitu wara li qabel kien hemm RNA ta' HCV < 25 IU/ml fit-tmiem ippjanat tal-kura u ma jkunx inkiseb SVR12.

^d Ohrajn jinkludu pazjenti li kellhom RNA ta' HCV li seta' jitkejjel fit-tmiem attwali tal-kura tagħhom iżda li fihom il-virus ma reġax tfaċċa mill-ġdid, u pazjenti bi stima ta' RNA ta' HCV nieqsa waqt is-segwitu ippjant.

Reċipjenti fi fwied trapjantat

Studju HPC3006 kien studju bit-tikketta tingħaraf, ta' Fażi 3 f'pazjenti b'infjezzjoni kronika ta' HCV ta' ġenotip 1 li ma ngħatawx trattament qabel u b'esperjenza ta' trattament li kienu reċipjenti ta' trapjant tal-fwied għall-ewwel darba u kienu fuq programm ta' kura stabbli tal-immunosoppressanti tacrolimus jew cyclosporin A. L-ebda pazjent ma kellu ċirrozi tal-graft tal-fwied. Il-pazjenti rċevew

INCIVO f' dożaġg ta' 750 mg kull 8 sigħat. Il-pazjenti kollha bdew b' doża ta' 600 mg/jum ta' ribavirin u 180 µg/ġimgha ta' peginterferon alfa-2a. Il-pazjenti kollha rċevew 12-il ġimgha ta' trattament b' INCIVO flimkien ma' peginterferon-alfa-2a u ribavirin segwiti b' 36 ġimgha ta' trattament b' peginterferon alfa-2a u ribavirin (żmien ta' trattament totali ta' 48 ġimgha).

L-ghan ewlieni tal-istudju kien li jassessja l-effikaċja antivirali ta' INCIVO, peginterferon alfa-2a u ribavirin f' reċipjenti bi fwied ittrapjant infettati b' HCV kif imkejla b' SVR12.

L-74 pazjent arwolat kellhom età medjana ta' 56 sena (firxa: 43 sa 68 sena); 91.9% tal-pazjenti kienu rġiel; 24.3% kellhom indiċi tat-toqol tal-ġisem $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 1.4% kienu Suwed; 95.9% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' $\geq 800,000 \text{ IU/ml}$; 10.8% kellhom fibrosi li tipponta; hadd ma kellu ċirrosi; 38.9% kellhom HCV ġenotip 1a; 58.3% kellhom ġenotip 1b; 2.8% kellhom HCV ġenotip 1d; 21.6% kellhom IL28B ġenotip CC; 54.1% kellhom IL28B ġenotip CT; 24.3% kellhom IL28B ġenotip TT; 28.4% (n = 21) ma kellhomx trattament qabel; 71.6% (n = 53) kellhom esperjenza ta' trattament qabel [14.9% (n=11) kienu rkadew qabel; 40.5% (n = 30) ma kinux rrispondew qabel; 16.2% (n = 12) ma setghux jiġu klassifikati]; iż-żmien medjan minn mindu seħħ it-trapjant tal-fwied kien ta' 2.5 snin (firxa 0.6 sa 9.6 snin); 67.6% (n = 50) irċevew tacrolimus; 32.4% (n = 24) irċevew cyclosporine A.

Tabella 17 turi r-rati ta' rispons totali f' reċipjenti ta' fwied trapjant infettati b' infezzjoni kronika ta' HCV ta' ġenotip 1 li ma ngħatawx trattament qabel u b' esperjenza ta' trattament u skont is-sottogrupp (pazjenti li rċevew tacrolimus jew cyclosporin A).

Tabella 17: Eżitu ta' trattament f' reċipjenti ta' fwied trapjant infettati b' HCV ta' ġenotip 1 (Studju HPC3006)			
Eżitu ta' trattament	Pazjenti li rċevew tacrolimus N = 50 % (n/N)	Pazjenti li rċevew cyclosporine A N = 24 % (n/N)	Il-pazjenti kollha N = 74 % (n/N)
SVR12	66% (33/50)	83% (20/24)	72% (53/74)
Eżitu tal-pazjenti mingħajr SVR12			
Il-pazjenti kollha			
Falliment viroloġiku waqt it-trattament ^a	12% (6/50)	8% (2/24)	11% (8/74)
Irkadar ^b	11% (4/37)	0	7% (4/56)
Ohrajn ^c	14% (7/50)	8% (2/24)	12% (9/74)

^a Falliment viroloġiku waqt it-trattament kien iddefinit bhala tintlahaq regola ta' waqfien viroloġiku jew sfondament viroloġiku li ntlahaq. Innata li r-regoli ta' waqfien viroloġiku mehuda inkonsiderazzjoni f' dan l-analiżi ta' eżitu ta' trattament huma regoli ta' wafien reali, i.e., dawk li johorġu minn tagħrif ta' dispozizzjoni u ta' esponiment, kontra ir-regoli ta' waqfien matematiku, i.e., derivati mit-tagħrif ta' HCV RNA.

^b Irkadar kien iddefinit bhala wiehed ikollu HCV RNA fil-plażma osservat waqt il-perjodu ta' segwitu wara li qabel kien hemm HCV RNA < 25 IU/ml fit-tmiem ippjanat ta' trattament għal HCV, u mingħajr ma nkiseb SVR12. Id-determinatur fl-ghadd ta' pazjenti b' HCV RNA < 25 IU/ml fit-tmiem ippjanat ta' trattament jew stima ta' HCV RNA li ma nkisbitx fit-tmiem ippjanat ta' trattament u HCV RNA < 25 IU/ml waqt l-inseguwitu mit-tmiem ippjanat ta' trattament il quddiem.

^c Ohrajn jinkludu pazjenti li kellhom HCV RNA li seta' jitkejjel fit-tmiem attwali tat-trattament tagħhom iżda li ma ssodisfawx id-definizzjoni ta' falliment viroloġiku waqt it-trattament, u pazjenti bi stima ta' HCV RNA nieqsa waqt l-inseguwitu ippjanat.

Studji Kliniċi li Ezaminaw l-Intervall QT

F'żewġ studji double-blind, randomised u kkontrollati bi placebo u b' mod attiv li saru biex jistmaw l-effett fuq l-intervall QT, terapija b' telaprevir wahdu f' doża ta' 750 mg kull 8 sigħat ma kinitx assoċjata ma' effett klinikament rilevanti fuq l-intervall QTcF. F' wiehed minn dawk l-istudji, kienet stmata skeda ta' għoti ta' 1,875 mg ta' telaprevir kull 8 sigħat u ż-żieda massima medja fil-QTcF aġġustata mal-placebo kienet ta' 8.0 msek (90% CI: 5.1-10.9). Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma b' doża ta' 1,875 mg ta' telaprevir kull 8 sigħat li ntuzat f' din il-prova kienu jixbhu lil dawk osservati fi studji ta' pazjenti infettati b' HCV li rċevew 750 mg ta' telaprevir kull 8 sigħat flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda studji kliniċi f'pazjenti pedjatriċi.

L-Agenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati ta' studji b'INCIVO f'sottosett wiehed jew aktar tal-popolazzjoni pedjatrika għall-epatite Ċ kronika. (Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu fit-tfal).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' telaprevir ġew evalwati f'voluntiera adulti f'saħħithom u f'individwi b'infjezzjoni kronika ta' HCV. Telaprevir jista' jingħata mal-ikel mill-halq bħala pilloli ta' 375 mg u 1,125 mg darbtejn kuljum (b.i.d.) għal 12-il ġimgħa, flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Alternattivament, telaprevir jista' jingħata mal-ikel mill-halq bħala pilloli ta' 375 mg u 750 mg kull 8 sigħat (q8h) għal 12-il ġimgħa, flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Esponiment għal telaprevir huwa oghla waqt għoti flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin milli wara għoti ta' telaprevir wahdu.

Esponiment għal telaprevir kien jixxiebah kemm waqt l-għoti flimkien ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin kif ukoll ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin.

Assorbiment

Telaprevir huwa disponibbli mill-halq, wisq probabbli jiġi assorbit mill-musrana ż-żghira, mingħajr l-ebda xhieda ta' assorbiment mill-musrana l-kbira. L-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma wara doża singola ta' telaprevir is-soltu jinkisbu wara 4 – 5 sigħat. Studji *in vitro* li saru b'ċelluli Caco-2 tal-bniedem juru li telaprevir huwa sottostrat tal-glikoproteina P-gp (P-gp).

L-esponiment għal telaprevir kien simili irrispettivament jekk id-doża totali ta' kuljum ta' 2,250 mg giet mgħotija bħala 750 mg kull 8 sigħat (q8h) jew 1,125 mg darbtejn kuljum (b.i.d.). Fuq bażi ta' mudelli farmakokinetiċi tal-poplu għall-esponiment 'steady-state' għal telaprevir, il-'Geometric Mean Least Square Ratios' (90% CI) ta' 1,125 mg darbtejn kuljum (b.i.d.) kontra 750 mg kull 8 sigħat (q8h) kienu 1.08 (1.02;1.13) għal $AUC^{24,ss}$, 0.878 (0.827; 930) għal $C^{trough,ss}$, u 1.18 (1.12;1.24) għal $C^{max,ss}$.

L-esponiment għal telaprevir żaid b'20% meta ttiehed ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam u kaloriji (56 g ta' xaħam, 928 kkal) meta tqabbel ma' meta ttiehed wara ikla normali b'ammont standard ta' kaloriji (21 g ta' xaħam, 533 kkal). Meta tqabbel ma' għoti wara ikla normali b'ammont ta' kaloriji standard, l-esponiment (AUC) naqas b'73% meta telaprevir ittied fuq stonku vojta, b'26% wara ikla b'ammont għoli ta' proteini u bi ftit kaloriji (9 g ta' xaħam, 260 kkal), u b'39% wara ikla b'ammont baxx ta' kaloriji u ta' xaħam (3.6 g ta' xaħam, 249 kkal). Għalhekk, telaprevir għandu jittiehed mal-ikel.

Distribuzzjoni

Madva 59% sa 76% ta' telaprevir huwa marbut ma' proteini tal-plażma. Telaprevir jintrabat l-aktar mal-għli oproteina alpha 1-acid u mal-albumin.

Wara għoti mill-halq, il-volum ta' distribuzzjoni (V_d) tipiku li jidher kien stmat li huwa 252 l, li jista' tvarja 72.2% bejn individwi u iehor.

Bijotransformazzjoni

Telaprevir jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv fil-fwied, u jinvolvi idrolisi, ossidazzjoni u tnaqqis. Hafna metaboliti ġew innutati fl-ippurgar, fil-plażma u fl-awrina. Wara għoti ta' hafna drabi mill-halq, R-diastereomer ta' telaprevir (30 darba anqas attiv), pyrazinoic acid, u metabolit li sarlu tnaqqis fir-rabta α -ketoamide ta' telaprevir (mhux attiv) instabu li kienu l-metaboliti prinċipali ta' telaprevir.

CYP3A4 huwa parzjalment reponsabbli għall-metaboliżmu ta' telaprevir. Enzimi ohra huma wkoll involuti fil-metaboliżmu bħal aldo-ketoreductases u enzimi proteolitici ohra. Studji li użaw supersomi

rikombinanti ta' CYP umani wrew li telaprevir kien impeditur ta' CYP3A4, u impediment ta' CYP3A4 dipendenti mill-hin u mill-konċentrazzjoni permezz ta' telaprevir kien osservat fil-mikrosomi tal-fwied uman. L-ebda impediment rilevanti tal-isozimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP2E1 permezz ta' telaprevir ma kien osservat *in vitro*. L-ebda induzzjoni rilevanti tal-isozimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, and CYP3A permezz ta' telaprevir ma kien osservat *in vitro*. Skont ir-rizultati ta' studji kliniċi dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra (eż. escitalopram, zolpidem, ethinylestradiol), ma tistax tiġi eskluża l-induzzjoni b'telaprevir ta' enzimi metabolici.

Studji *in vitro* wrew li telaprevir mhuwiex impeditur ta' UGT1A9 jew UGT2B7. Studji *in vitro* b'UGT1A3 rikombinanti jissuggerixxu li telaprevir jista' jimpedixxi din l-enzima. Ir-rilevanza klinika ta' din mhix ċerta peress li l-ġhoti ta' telaprevir b'doża waħda ta' buprenorphine, sottostrat parzjali ta' UGT1A3, lill-individwi adulti b'saħħithom, ma rriżultax f'żieda fl-espożizzjoni għal buprenorphine. Ma ġie osservat l-ebda impediment rilevanti għall-alcohol dehydrogenase minn telaprevir *in vitro*. Madankollu, konċentrazzjonijiet għolja biżżejjed ma' ġewx ittestjati għal inibizzjoni intestinali biex tiġi eskluża.

Kienet osservata soppressjoni, tal-enzimi CYP irregolati permezz tar-riċetturi nukleari CAR, PXR u Ah, minn telaprevir u VRT-127394 fl-epatoċiti tal-bniedem *in vitro*. Studji kliniċi ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra b'sottostrati ta' CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19 u UGT1A1, UGT2B7 u UGT1A3 ma jindikaw l-ebda impatt rilevanti b'mod kliniku tas-soppressjoni osservata *in vitro*. Mhuwiex magħruf l-impatt kliniku possibbli għal enzimi u trasportaturi oħra (eż., CYP1A1, CYP1A2, BCRP, OATPs) irregolati permezz tal-istess riċetturi nukleari.

Trasportaturi

Studji *in vitro* wrew li telaprevir huwa impeditur għal OATP1B1 u OATP2B1. Ma kienet osservata l-ebda inibizzjoni rilevanti tat-trasportatur katjoniku organiku (OCT) OCT2 permezz ta' telaprevir *in vitro*.

In vitro telaprevir huwa inibitur dgħajfef tat-trasportaturi ta' estrużjoni ta' mediċini multipli u tossini (MATE - *multidrug and toxin extrusion*, MATE1 u MATE2-K b'IC₅₀ ta' 28.3 μM u 32.5 μM, rispettivament. Bhalissa l-implikazzjonijiet kliniċi ta' din is-sejba għadhom mhumiex magħrufa.

Eliminazzjoni

Wara għoti ta' doża singola ta' 750 mg telaprevir ¹⁴C mill-ħalq lil individwi f'saħħithom, 90% tar-radjuattività totali ġie rkuprat mill-ippurgar, mill-awrina u mill-arja mitfugħa l-barra mill-pulmun fi żmien 96 siegħa wara li nqas id-doża. L-irkupru medjan tad-doża radjuattiva mogħtija kien madwar 82% fl-ippurgar, 9% fl-arja mitfugħa l-barra u 1% fl-awrina. Il-kontribuzzjoni ta' telaprevir ¹⁴C mhux mibdul u VRT-127394 għat-total ta' radjuattività rkuprata fl-ippurgar kienet ta' 31.8% u 18.7%, rispettivament.

Wara għoti mill-ħalq, it-tneħħija totali li tidher (Cl/F) kienet stmanta li hija 32.4 l/siegħa b'varjazzjoni ta' 27.2% bejn individwu u iehor. Il-half-life medja ta' eliminazzjoni wara għoti ta' doża singola ta' telaprevir 750 mg mill-ħalq kienet tipikament fuq medda ta' bejn 4.0 u 4.7 sigħat. Fl-istat fiss, il-half-life effettiv huwa ta' madwar 9 sigħat u 11-il siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment (AUC) għal telaprevir żdied kemxejn aktar minn fi proporzjon mad-doża wara għoti ta' doża waħda ta' 375 sa 1,875 mg mal-ikel, x'aktarx minħabba s-saturazzjoni tar-rotot metabolici jew trasportaturi ta' effluss.

Żieda fid-doża minn 750 mg kull 8 sigħat sa 1,875 mg kull 8 sigħat fi studju b'ħafna dozi wassal għal żieda li kienet inqas minn fi proporzjon (i.e., madwar 40%) mal-esponiment ta' telaprevir.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta fil-popolazzjoni pedjatrika mhijiex disponibbli bhalissa.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' telaprevir kienet stmata wara għoti ta' doża waħda ta' 750 mg lil individwi li ma kellhomx HCV b'indeboliment qawwi tal-kliwi ($CrCl < 30$ ml/min). Il-medja tas- C_{max} u l-AUC ta' telaprevir kienu 10% u 21% oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Telaprevir huwa mmetabolizzat primarjament fil-fwied. Esponiment għal telaprevir fl-istat fiss kien 15% anqas f'individwi b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A, punteġġ 5-6) meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom. Esponiment għal telaprevir fl-istat fiss kien 46% aktar baxx f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B, punteġġ 7-9) meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom. L-effett fuq konċentrazzjonijiet ta' telaprevir mhux marbuta mhijiex magħruf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sess

L-effett tas-sess tal-individwu fuq il-farmakokinetika ta' telaprevir kien stmata permezz tal-użu ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' dejta minn studji tal-FaZI 2 u 3 ta' INCIVO. Ma għie identifikat l-ebda effett relatat mas-sess tal-persuna.

Razza

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' INCIVO f'individwi infettati bl-HIV indikaw li l-esponiment għal telaprevir kien simili fis-Suwed/Amerikani-, Afrikani u fil-Kawkasi.

Anzjani

Hemm dejta farmakokinetika limitata dwar l-użu ta' INCIVO f'pazjenti b'HCV li għandhom ≥ 65 sena, u l-ebda dejta dwar individwi li għandhom > 70 sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija u/jew farmakoloġija fl-animali

Fil-firien u l-klieb, telaprevir kien assoċjat ma' tnaqqis reversibbli ta' parametri taċ-ċelluli l-homor tad-demem flimkien ma' riżpons rigenerattiv. Fil-firien u fil-klieb, fil-bieċa l-kbira tal-istudji ġew osservati elevazzjonijiet AST/ALT, li fihom iż-żieda ta' ALT fil-firien ma għietx normalizzata wara l-irkuprar. Sejbiet istopatoloġiċi fil-fwied kienu simili kemm fl-istudji fuq il-klieb kif ukoll f'dawk fil-firien, li fihom mhux kollha fiequ wara l-irkuprar. Fil-firien (iżda mhux fil-klieb), telaprevir ikkawża tibdiliet diġenerattivi fit-testikoli li kienu reversibbli u li m'affettwawx il-fertilità. B'mod ġenerali, meta mqabbla mal-valuri għall-umani, il-livelli ta' esponiment kienu baxxi fl-istudji ta' tossikoloġija u farmakoloġija fl-animali.

Risku ta' Kanċer u mutagenesi

Telaprevir ma għie ttestjat għal probabbiltà tiegħu li jikkawża kanċer. La telaprevir u lanqas il-metaboliti prinċipali tiegħu ma kkawżaw ħsara fid-DNA meta kienu ttestjati f'sensiela ta' analiżi standard ta' mutagenesi, fil-preżenza jew in-nuqqas ta' attivazzjoni metabolika.

Ħsara fil-fertilità

Telaprevir ma kellu l-ebda effetti fuq il-fertilità jew it-tghammil meta kien evalwat fil-firien.

L-iżvilupp tal-embrijoni u tal-feti

Telaprevir jgħaddi mill-plaċenta kemm fil-firien kif ukoll fil-ġrieden u jikkawża esponiment fetal:matern ta' 19 - 50%. Telaprevir ma kellu l-ebda possibbiltà teratoġenika fil-firien u l-ġrieden. Fi studju dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijoniku bikri fil-firien, għet osservata żieda f'*conceptuses*

mhux vijabbli. L-ghoti ta' dozi lill-annimali ma rrizulta fl-ebda margini għall-esponiment meta mqabbel mal-esponiment uman.

Tneħhija fil-ħalib

Meta ngħata lil firien li qed iredgħu, il-livelli ta' telaprevir u l-metaboliti prinċipali tiegħu kienu oghla fil-ħalib meta mqabbla ma' dawk osservati fil-plażma. Frieh tal-firien esposti għal telaprevir fil-guf urew piż normali tal-gisem fit-twelid. Madankollu, meta dawn insqew ħalib ta' firien nisa li ħadu telaprevir, iż-żieda fil-piż tal-gisem tal-firien frieh kienet anqas minn dik normali (x'aktarx minhabba t-toghma ħażina). Wara l-ftim, iż-żieda fil-piż tal-gisem tal-firien frieh marret lura għal dik normali.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

hypromellose acetate succinate
calcium hydrogen phosphate (anhydrous)
microcrystalline cellulose
silica colloidal anhydrous
sodium lauryl sulphate
croscarmellose sodium
sodium stearyl fumarate

Kisja tar-rita tal-pillola

polyvinyl alcohol
macrogol
talc
titanium dioxide (E171)
iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idur tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fil-flixxkun originali. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità. Tneħħix id-desilkant.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixxkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) li fih 42 pillola miksijin b'rita u għatu tal-polypropylene (PP) li ma jstax jinfetaħ mit-tfal u folja li tissiġilla imwahnha mal-flixxkun b'induzzjoni. Fih hemm miżjud desikkant (pakkett jew tnejn).

INCIVO huwa disponibbli f'pakketti li fihom flixxkun (total ta' 42 pillola miksijin b'rita) jew 4 flixxken (total ta' 168 pillola miksijin b'rita).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/720/001 pakkett b'4 fliexken
EU/1/11/720/002 pakkett b'fliexkun wiehed

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Settembru 2011

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea dwar għall -Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦ ALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli mill-hruġ tal-lott

Janssen-Cilag S.p.A.
Via C. Janssen
IT-04100 Borgo San Michele
Latina, L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KUNDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mriżżja fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Dirrettiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ipprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni u għida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jmtlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Meta d-dati tal-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ipprezentati fl-istess hin.

• **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq għandu jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti rigward il-format u l-kontenut tal-pakkett ta' informazzjoni għat-tobba qabel mal-prodott jitpoġġa fis-suq għall-ewwel darba fl-Istat Membru.

Id-detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija li jordnaw jew jużaw INCIVO jingħataw pakkett ta' informazzjoni għat-tobba li jkun fih dan li ġej:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-Fuljett ta' Tagħrif għall-Pazjent
- Il-Fuljett ta' Tagħrif għat-Tobba

Il-Fuljett ta' Taghrif ghat-Tobba ghandu jkun fih dawn l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Taghrif dwar is-sigurtà rigward Raxx u Reazzjonijiet Qawwijin fil-Ġilda mill-Fażijiet 2 u 3
- Inċidenza ta' raxx u reazzjonijiet qawwijin fil-ġilda
- Informazzjoni dwar kategorizzazzjoni fi gradi ta' raxx u reazzjonijiet qawwijin fil-ġilda, b'mod partikolari fir-rigward ta' kriterji ghat-tkomplija jew it-twaqqif ta' telaprevir u ta' komponenti oħra tal-kura.
- Ritratti tar-raxx skont gradi differenti

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJET TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (pakkett b'flickun wiehed)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

INCIVO pilloli ta' 375 mg miksijin b'rita
telaprevir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 375 mg ta' telaprevir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sodium.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

42 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għoti mill-halq.
Ibla' l-pilloli shaħ.

6. TWISSIJA SPEĊJALI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-flickun originali. Żomm il-flickun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/720/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta ta't-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

incivo 375 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN (pakkett b'flickun wiehed)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

INCIVO pilloli ta' 375 mg miksijin b'rita
telaprevir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 375 mg ta' telaprevir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sodium.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

42 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Ghoti mill-halq.
Ibla' l-pilloli shaħ.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tneħħid-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-flickun originali. Żomm il-flickun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/720/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta taħ-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (pakkett b'4 fliexken)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

INCIVO pilloli ta' 375 mg miksijin b'rita
telaprevir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 375 mg ta' telaprevir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sodium.
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

168 pillola miksijin b'rita (4 ifliexken b'42 tablets f'kull fliexken)
Il-fliexken mhux qegħdin biex jiġu ddistribwiti individwalment.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Għoti mill-ħalq.
Ibla' l-pilloli shaħ.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhrix u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-fliexkun originali. Żomm il-fliexkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/720/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta ta' tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

incivo 375 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN (pakkett b'4 fliexken)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

INCIVO pilloli ta' 375 mg miksijin b'rita
telaprevir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 375 mg ta' telaprevir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sodium.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

42 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Ghoti mill-halq.
Ibla' l-pilloli shaħ.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tneħħid-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-fliexkun originali. Żomm il-fliexkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/720/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta taħ-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

INCIVO 375 mg pilloli miksijin b'rita telaprevir

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu INCIVO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu INCIVO
3. Kif għandek tiehu INCIVO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen INCIVO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu INCIVO u għalxiex jintuża

INCIVO jaġixxi kontra l-virus li jikkawza l-infezzjoni tal-epatite Ċ u jintuża biex jikkura l-infezzjoni tal-epatite Ċ kronika f'pazjenti adulti (a) età ta' bejn 18-il sena u 65 sena) flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. INCIVO fih sustanza msejja telaprevir u jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja *'impedituri ta' protease NS3-4A'*. L-impedituri ta' protease NS3-4A inaqqsu l-ammont tal-virus tal-Epatite Ċ li jinsab fil-ġisem tiegħek. INCIVO m'għandux jittiehed waħdu, u għandu jittiehed flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin sabiex il-kura tiegħek taħdem żgur. INCIVO jista' jintuża għal pazjenti b'infezzjoni tal-epatite Ċ kronika li qatt ma nġhataw kura qabel, jew jista' jintuża għal pazjenti b'infezzjoni tal-epatite Ċ kronika li nġhataw kura qabel bi skeda ta' kura bbażata fuq interferon.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu INCIVO

Tielux INCIVO:

- Jekk inti allergiku/a għal telaprevir jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Ara l-fuljetti ta' tagħrif ta' peginterferon alfa u ribavirin għal-lista tal-kontraindikazzjonijiet tagħhom (eż. prekawzjonijiet għat-tqala għall-irġiel u għan-nisa) minhabba li INCIVO għandu jintuża flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk m'intix ċert/a dwar kwalunkwe waħda mill-kontraindikazzjonijiet imsemmija fil-fuljetti ta' tagħrif.

Tużax INCIVO flimkien ma' kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin minhabba li jistgħu jzidu r-riskju ta' effetti sekondarji qawwija, u/jew jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdem INCIVO jew il-mediċini l-oħra:

Mediċina (isem tas-sustanza attiva)	Skop tal-mediċina
alfuzosin	għal kura ta' sintomi ta' tkabbir tal-prostata (antagonisti ta' alpha-1-adrenoreceptor)
amiodarone, bepridil, quinidine, antiarritmiċi oħrajn tal-Klassi Ia jew III	għal kura ta' ċerti disturbi tal-qalb bħal taħbit tal-qalb mhux normali (antiarritmiċi)
astemizole, terfenadine	għal kura tas-sintomi tal-allergija (antiistamini)
rifampicin	għal kura ta' xi infezzjonijiet bħat-tuberkulożi (antimikobatteriċi)
dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	għal kura ta' emigranja u ugiġh ta' ras (derivattivi tal-ergot)
cisapride	għal kura ta' xi kundizzjonijiet tal-istonku (sustanzi biex jgħinu l-motilità gastrointestinali)
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	prodott magħmul mill-herbje biex itaffi l-ansjetà
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	biex inaqqas il-liveli tal-kolesterol (impedituri ta' HMG CoA reductase)
pimozide	għal kura ta' kundizzjonijiet psikjatriċi (newrolettiċi)
sildenafil, tadalafil	Sildenafil jew tadalafil m'għandhomx jintużaw għall-kura ta' disturb tal-qalb u tal-pulmun imsejjah pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun. Sildenafil u tadalafil jintużaw għal affarijiet oħra. Jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni 'Mediċini oħra u INCIVO'.
quetiapine	biex jikkura skizofrenija, disturb bipolari u disturb dipressiv maġġur
midazolam (meta jittiehed mill-halq), triazolam (meta jittiehed mill-halq)	biex jgħinuk torqod u/jew ittaffi l-ansjetà (sedattivi/ipnotiċi)
carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	għal kura ta' aċċessjonijiet tal-epilessija (antikonvulżivi)

Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn li ġew imsemmija, staqsi lit-tabib dwar tibdil ma' mediċina oħra.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu INCIVO.

INCIVO għandu jittiehed flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Għalhekk huwa importanti hafna li inti taqra l-fuljetti ta' tagħrif pprovduti ma' dawn il-mediċini wkoll. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar il-mediċini tiegħek, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Kun żgur li tiċċekkja l-punti li ġejjin u tghid lit-tabib tiegħek li qed jikkura l-virus tal-epatite Ċ (HCV) tiegħek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik.

- Raxx fil-ġilda
Pazjenti li qed jiehdu INCIVO jistgħu jizviluppaw raxx fil-ġilda. Jista' jkun hemm ħakk mar-raxx. Is-soltu r-raxx ikun hafif jew moderat, iżda r-raxx jista' jkun, jew jista' jsir, qawwi u/jew ta' periklu għall-ħajja. **Għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tiżviluppa raxx ġdid jew jekk ikollok raxx li jmur għall-aġar. INCIVO m'għandux jerga' jintuża jekk jitwaqqaf mit-tabib tiegħek. **Għandek taqra sew it-tagħrif taht Raxx fis-sezzjoni 4 Effetti Sekondarji li Jista' Jkollu.**
- Anemija (tnaqqis fiċ-ċelluli homor tad-demem tiegħek)
Għid lit-tabib tiegħek jekk thoss gheja, dgħufija, qtugh ta' nifs, sturdament jew mejt, u/jew is-sensazzjoni li qalbek qed tħabbat tgħaġġel hafna. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' anemija.
- Problemi tal-qalb
Għid lit-tabib tiegħek jekk inti taf li għandek insuffiċjenza tal-qalb, taħbit tal-qalb mhux normali, taħbit tal-qalb bil-mod, anormalità fit-traċċa tal-qalb (ECG) msejha "sindrome ta' QT twil", jew storja fil-familja ta' kundizzjoni tal-qalb msejha "sindrome kongenita tal-QT". It-tabib tiegħek jista' jitlob li jsir monitoraġġ addizzjonali waqt il-kura tiegħek b'INCIVO.
- Problemi tal-fwied
Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qatt kellek problemi ohra bil-fwied bħala pereżempju insuffiċjenza tal-fwied. Is-sinjali jistgħu jkunu ġilda li tisfar jew għajnejn li jisfaru (*suffejra*), nefha fl-istonku (ascites) jew fis-saqajn minhabba fluwidu miġmugħ u fsada minn vini minfuhin (*variċi*) fil-grizmejn (esofagu). It-tabib tiegħek jista' jistma kemm hu qawwi l-mard tal-fwied tiegħek qabel jiddeċiedi jekk inti tistax tiegħu INCIVO.
- Infezzjonijiet
Għid li-tabib tiegħek jekk inti għandek infezzjoni tal-epatite B sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiddeċiedi jekk INCIVO huwiex tajjeb għalik.
- Trapjanti ta' organi
Għid li-tabib tiegħek jekk kellek jew se jkollok trapjant tal-fwied jew ta' organu ieħor, minhabba li INCIVO jista' ma jkunx tajjeb għalik f'dan il-każ.

Testijiet tad-demem

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demem qabel ma jibda t-trattament, u b'mod regolari waqt il-kura tiegħek:

- biex jara kemm hemm virus fid-demem tiegħek u biex jara jekk għandekx it-tip ta' virus (ġenotip 1) li jista' jiġi kkwant b'INCIVO. Deciżjonijiet marbuta mal-kura tiegħek jistgħu jittiehdu skont ir-rizultati ta' dawn it-testijiet. It-tabib tiegħek se jara r-rispons bikri tiegħek għall-kura u kemm hemm virus fid-demem tiegħek. Jekk il-kura tiegħek ma tkunx qed taħdem, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaflek il-medicini. Jekk it-tabib tiegħek iwaqqaflek INCIVO, dan m'għadux jerga' jinbeda.
- sabiex jara jekk għandekx anemija (tnaqqis fiċ-ċelluli homor tad-demem tiegħek).
- biex jiċċekkja jekk hemmx tibdil f'xi valuri taċ-ċelluli jew tal-kimika tad-demem tiegħek. Dawn jistgħu jidhru fir-rizultati minn testijiet tad-demem. It-tabib tiegħek se jispjegahomlok. Eżempji numra: testijiet tal-livelli tal-ġhadd ta' ċelluli tad-demem, tal-livelli tat-tirojde (glandola li tinsab f'għonqok u li tikkontrolla l-metabolizmu tiegħek), u testijiet tal-fwied u tal-kliewi.

INCIVO intuża biss f'numru limitat ta' pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Jekk inti tagħmel parti minn dan il-grupp ta' età, jekk jogħġbok iddiskuti l-użu ta' INCIVO mat-tabib tiegħek.

Tfal u adoloxxenti

INCIVO mhux qiegħed biex jintuża fi tfal u adoloxxenti, minhabba li huwa ma ġiex studjat bizżejjed f'pazjenti ta' taht it-18-il sena.

Mediċini ohra u INCIVO

INCIVO jista' jaffettwa lil mediċini ohra, jew mediċini ohra jistghu jaffettwaw lil INCIVO. Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista'tiehu xi mediċina ohra.

Ghid lit-tabib tieghek jekk inti qed tiehu kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

Mediċina (isem tas-sustanza attiva)	Skop tal-mediċina:
flecainide, propafenone	ghal kura ta' ċerti disturbi tal-qalb bhal taħbit tal-qalb mhux normali (antiarritmiċi)
alfentanil, fentanyl	ghal kura tal-uġiġh (analġesiċi) jew jintużaw waqt il-kirurgija biex jinduċu l-irqad
digoxin, lidocaine li jinghata ġol-vini	ghal kura ta' ċerti disturbi tal-qalb bhal taħbit tal-qalb mhux normali (antiarritmiċi) ghal kura ta' infezzjonijiet batteriċi (antibatteriċi)
clarithromycin, erythromycin, telithromycin, troleandomycin	ghal kura ta' infezzjonijiet batteriċi (antibatteriċi)
warfarin, dabigatran	biex jilqgħu kontra tghaqid ta' demm (antikoagulanti)
escitalopram, trazodone	ghal kura ta' disturbi fil-burdata (antidepressanti)
metformin	Għal kura ta' dijabete (antidijabetiċi)
domperidone	ghal kura ta' rinfettur u dardir (antiemetiċi)
itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole	ghal kura ta' infezzjonijiet bil-moffa (antifungali)
colchicine	ghal kura ta' artrite infjammatorja (sustanzi kontra l-gotta)
rifabutin	ghal kura ta' ċerti infezzjonijiet (antimikobatteriċi)
alprazolam, midazolam permezz ta' injezzjoni	biex jgħinuk torqod u/jew ittaffi l-ansjetà (benzodiazepines)
zolpidem	(benzodiazepines (sedattivi li mhumiex benzodiazepines)
amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, verapamil	biex inaqqsu l-pressjoni (imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju)
maraviroc	ghal kura ta' infezzjonijiet bl-HIV (antagonisti ta' CCR5)
budesonide, fluticasone li jingibed man-nifs/mill-immieher, dexamethasone jekk jinghata mill-halq jew permezz ta' injezzjoni	ghal kura tal-ażma jew ghal kura ta' kundizzjonijiet infjammatorji jew awtoimmuni (kortikosteroidi)
bosentan	ghal kura ta' disturb fil-qalb u l-pulmun imsejjaħ pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (antagonist tar-ricettur ta' endothelin)
atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	ghal kura ta' infezzjonijiet bl-HIV (impedituri tal-protease tal-HIV)
abacavir, efavirenz, tenofovir disoproxil fumarate, zidovudine	ghal kura ta' infezzjonijiet bl-HIV (impedituri ta' reverse transcriptase)
fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	biex jitnaqqas il-livell ta' kolesterol (impedituri ta' reductase HMG CoA)
It-tipi kollha ta' kontraċettivi tal-ormoni ('il-pill')	kontraċettivi tal-ormoni
Mediċini bbażati fuq l-oestrogen	terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni
cyclosporine, sirolimus, tacrolimus	ghal tnaqqis tas-saħħa tas-sistema immunitarja (immunosuppressanti), mediċini li jintużaw ghal ċertu mard reumatiku jew biex jigu evitati problemi relatati ma' trapjanti ta' organi

salmeterol	biex jgħin it-tehid tan-nifs bl-azma (agonisti beta li jingibdu man-nifs)
repaglinide	għat-trattament ta' dijabete ta' tip II (medicina li tbaxxi z-zokkor fid-demm)
methadone	għall-kura ta' dipendenza fuq l-opjoidi (narkotiċi)
sildenafil, tadalafil, vardenafil	għal kura ta' disfunzjoni erettili jew biex jikkuraw disturb fil-qalb u l-pulmun msejjah pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (impedituri ta' PDE-5)

INCIVO mal-ikel u x-xorb

INCIVO għandu dejjem jittiehed mal-ikel. L-ikel huwa importanti biex tikseb il-livelli li supporta jintlaħqu tal-medicina fil-gisem tiegħek

Tqala u treddigh

Jekk inti **tqila**, inti m'għandekx tiehu INCIVO. INCIVO għandu jintuza flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Ribavirin jista' jagħmel ħsara lit-taribja tiegħek li għadha fil-ġu. Għalhekk huwa assolutament meħtieġ li inti tiehu l-prekawzjonijiet kollha meħtieġa biex inti ma tinqabadx tqila waqt din it-terapija.

Jekk inti jew is-sieħba tiegħek tinqabad tqila waqt kura b'INCIVO jew fix-xhur ta' wara, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement (ara sezzjoni 'Prekawzjonijiet għat-tqala għall-irġiel u għan-nisa' hawn taħt).

Jekk inti mara li qed **tredda**, inti għandek tieqaf tredda' qabel tibda' tiehu INCIVO. Mhuwiex magħruf jekk telaprevir, l-ingredjent attiv f'INCIVO, jinstabx fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi medicina.

Prekawzjonijiet għat-tqala għall-irġiel u għan-nisa

Minhabba li INCIVO għandu jintuza flimkien ma' ribavirin u ribavirin jista' jkun ta' ħsara kbira għal tarbija li għadha ma twilditx, kemm pazjenti nisa kif ukoll irġiel għandhom jiehdu **prekawzjonijiet speċjali** biex ma jkunx hemm tqala. Kull metodu ta' kontroll tat-twelid jista' jfalli, u, għalhekk, inti u s-sieħeb/sieħba tiegħek għandkom tużaw mill-anqas żewġ metodi effettivi ta' kontroll tat-twelid **waqt it-terapija b'INCIVO u wara**. Wara t-tmiem tal-kura b'INCIVO, jekk jogħġbok irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif ta' ribavirin rigward il-htigijiet kontinwi ta' kontraċezzjoni.

Pazjenti nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal u l-irġiel tagħhom

Kontraċettiv tal-ormoni ('il-pill') jista' ma jkunx ta' min joqghod fuqu waqt il-kura b'INCIVO. Għalhekk, inti u s-sieħeb tiegħek għandkom tużaw żewġ metodi oħra ta' kontroll tat-twelid fiż-żmien meta inti tkun qed tiehu INCIVO u għal xahrejn wara li twaqqaf din il-medicina.

Għandek taqra l-fuljetti ta' tagħrif ta' peginterferon alpha u ta' ribavirin u għal aktar informazzjoni.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi whud mill-pazjenti jistgħu jhossu hass ħazin jew problemi bil-vista waqt il-kura b'INCIVO. Issuqx u thaddimx magni jekk thossok ħazin jew jekk ikollok problemi bil-vista meta tkun qed tiehu INCIVO.

Ara wkoll il-fuljetti ta' tagħrif ta' peginterferon alpha u ta' ribavirin.

INCIVO fih sodium

Din il-medicina fiha 2.3 mg ta' sodium f'kull pillola, li għandu jitqies għal pazjenti li qegħdin fuq dieta b'kontroll fl-ammont ta' sodium. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek toqghod attent kemm tiehu melh, u jekk qieghed fuq dieta b'ammont baxx ta' sodium.

3. Kif ghandek tiehu INCIVO

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skond il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Istruzzjonijiet ghal użu xieraq

It-tabib tieghek se jiddeċiedi dwar il-kors ta' dożaġġ xieraq ghalik.

Il-kors ta' dożaġġ rakkomandat huwa:

- **3 pilloli** ta' INCIVO **darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija) mal-ikel**. Id-doża totali hija 6 pilloli kuljum, **jew**
- **2 pilloli** ta' INCIVO **kull 8 sigħat mal-ikel**. Id-doża totali hija 6 pilloli kuljum.

Jekk inti ghandek kemm infezzjoni bil-virus tal-epatite C kif ukoll infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana, u qed tiehu efavirenz, l-iskeda tad-doża rakkomandata hija ta' **3 pilloli** ta' INCIVO **kull 8 sigħat mal-ikel**.

Ghandek dejjem tiehu INCIVO mal-ikel għaliex dan huwa importanti biex tasew il-livelli li suppost jintlahqu tal-medicina fil-ġisem tieghek. M'ghandekx tnaqqas id-doża tieghek ta' INCIVO. Ibla' l-pilloli shah. Tomghodx, tfarrakx u thollx il-pilloli qabel ma tiblagħhom. Gnid lil professjonist li qed jiehu hsieb il-kura tas-sahha tieghek jekk ghandek il-problemi biex tiehu l-pilloli shah.

Minhabba li l-kura b'INCIVO ghandha dejjem tintuza flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin, jekk jogħbok iċċekkja wkoll il-fuljetti ta' tagħrif għall-ghoti ta' dozi ta' dawn il-medicini. Jekk ghandek bzonn l-ghajnuna, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Hu INCIVO ma' peginterferon alfa u ribavirin għal 12-il ġimgħa. Iż-żmien ta' kura totali b'peginterferon alfa u ribavirin ivarja bejn 24 ġimgħa u 48 ġimgħa, skont ir-rispons għall-kura u skont jekk digà ngħatajtx il-kura qabel. It-tabib tieghek ikejjel il-livelli tal-virus fid-demm tieghek fil-ġimgħat 4 u 12 sabiex jiddetermina ż-żmien ta' kura tieghek. Iż-żmien totali ta' trattament rakkomandat għal pazjenti li kellhom fuq id trapjantat hu ta' 48 ġimgħa. Jekk jogħbok iċċekkja mat-tabib tieghek u segwi ż-żmien ta' kura rakkomandat.

Jekk it-tabib tieghek iwaqqafek INCIVO minhabba effetti sekondarji jew minhabba li l-kura tieghek ma tkunx qed taħdem, INCIVO m'ghandux jerga' jinbeda.

Kif tneħhi l-ghatu li ma jistax jitneħha mit-tfal



Il-flixxkun tal-plastik jiġi b'ghatu li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u għandu jinfetaħ kif ġej:

- Għafas l-ghatu li fih il-kamin l-isfel filwaqt li ddawwru lejx ix-xellug.
- Nehhi l-ghatu li tkun ftaħt.

Jekk tiehu INCIVO aktar milli suppost

Ikkuntattja minnufih lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek għall-parir.

F'każ ta' doża eċċessiva tista' thoss nawsja, uġiġh ta' ras, dijarea, nuqqas t'aptit, toġhma mhux tas-soltu u rimettar.

Jekk tinsa tiehu INCIVO

Jekk qed tiehu INCIVO darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija)

Jekk tinnotta d-doża maqbuża **fi żmien 6 sigħat**, inti ghandek tiehu tliet pilloli minnufih. Dejjem hu l-pilloli mal-ikel. Jekk tinnotta d-doża maqbuża wara **6 sigħat**, allura aqbez dik id-doża li tkun insejt u

kompli bid-doži li jkun imissek bhas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk qed tiehu INCIVO kull 8 sigħat

Jekk tinnota d-doża maqbuża **fi żmien 4 sigħat**, inti għandek tiehu zewġ pilloli minnufih. Dejjem hu l-pilloli mal-ikel. Jekk tinnota d-doża maqbuża wara **4 sigħat**, allura aqbez dik id-doża li tkun insejt u kompli bid-doži li jkun imissek bhas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tuża INCIVO

Sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tieqaf, kompli hu INCIVO sabiex tiżgura li l-medicina tiegħek tkompli taħdem kontra l-virus. INCIVO m'għandux jerga' jinbeda mill-ġdid jekk ikun twaqqaf mit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispijalar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Raxx

Pazjenti li qed jieħdu INCIVO ta' spiss jizviluppaw raxx bil-hekk fil-ġilda. Is-soltu r-raxx ikun hafif jew moderat, iżda r-raxx jista' jkun, jew jista' jsir, qawwi u/jew ta' periklu għall-hajja. Rarament, il-pazjenti jistgħu jhossu sintomi ohra flimkien mar-raxx, li jistgħu jkunu sinjal ta' reazzjoni qawwija fil-ġilda.

Għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih ukoll:

- jekk ir-raxx tiegħek imur għall-agħar, JEW
- jekk jizviluppaw sintomi ohra flimkien mar-raxx, bhal:
 - deni
 - gheja
 - nefha fil-wieċ
 - nefha tal-glandoli tal-limfa JEW
- jekk ikollok raxx mitrux u qawwi bil-ġilda titqaxxar li jista' jsehh flimkien ma' deni, sintomi bhal tal-influenza, nfafet bl-uġiġh fil-ġilda, u nfafet fil-halq, fl-ghajnejn u/jew fil-genitali.

It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja jekk ir-raxx biex jiddetermina kif għandu jimmaniġġjah. It-tabib tiegħek jista' jwaqqaflek it-trattament. INCIVO m'għandux jerga' jinbeda mill-ġdid jekk ikun twaqqaf mit-tabib tiegħek.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih anki jekk jizviluppalek kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

- gheja, dgħufija, qtugh ta' nifs, sturdament jew mejt, u/jew is-sensazzjoni li qalbek qed thabbat tghaġġel hafna. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' anemija (tnaqqis fiċ-ċelluli homor tad-demmi tiegħek)
- hass hażin
- infjammazzjoni bl-uġiġh fil-ġogi, is-soltu fis-saqajn (gota)
- problemi bil-vista
- fsada mill-anus
- nefha fil-wieċ

Ir-rata ta' frekwenza tal-effetti sekondarji assoċjati ma' INCIVO qed tiġi murija hawn taht.

Effetti sekondarji komuni hafna (jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demmm (anemija);
- nawsja, dijarea, rimettar;
- vini minfuħin fir-rektum jew fl-anus (murliti), uġigh fl-anus jew fir-rektum;
- raxx u ħakk fil-ġilda.

Effetti sekondarji komuni (jaffettwaw anqas minn persuna waħda minn kull 10):

- infezzjoni bil-moffa fil-halq
- għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm, tnaqqis fil-limfoċiti (tip ta' ċellula bajda tad-demmm), tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde, zieda fl-aċidu uriku fid-demmm tiegħek, tnaqqis fil-potassium fid-demmm tiegħek, zieda fil-bilirubin fid-demmm tiegħek;
- bidla fit-togħma;
- ħass ħazin; ħakk madwar jew qrib l-anus, fsada madwar jew qrib l-anus jew ir-rektum. Iċċrina zghira fil-ġilda li tinforra l-anus li tista' tikkawza uġigh u/jew fsada waqt l-ippurzar
- ġilda hamra, maqsuma, xotta, li taqa' qxur qxur (ekzema), raxx b'ġilda hamra, maqsuma, xotta, li taqa' qxur qxur (raxx fejn il-ġilda taqa' qxur qxur);
- nefha fil-wiċċ, nefha tad-dirgħajn u/jew tar-riglejn (oedema);
- toghma tal-prodott mhux tas-soltu.

Effetti sekondarji mhux komuni (jaffettwaw anqas minn persuna waħda minn kull 100):

- zieda fil-kreatinina fid-demmm tiegħek;
- infjammazzjoni bl-uġigh fil-gogi, is-soltu fis-saqajn (gotta);
- ħsara fuq wara tal-ghajn (fir-retina);
- infjammazzjoni tal-anus jew tar-rektum
- frixa infjammata
- nefha fil-wiċċ
- raxx qawwi, li jista' jseħh flimkien ma' deni għeja, nefha fil-wiċċ jew nefha tal-glandoli tal-limfa, zieda fl-eosinofils (tip ta' ċellula bajda tad-demmm), effetti fuq il-fwied, il-kliewi jew il-pulmun (reazzjoni msejha DRESS)
- ħorriqija (urtikarja).
- deidratazzjoni. Sinjali u sintomi ta' deidratazzjoni jinkludu zieda fl-għatx, halq xott, tnaqqis fil-frekwenza jew fil-volum tal-awrina, u awrina skura. Huwa importanti li żżomm idratat/a bi fluwidi waqt il-kura ta' kombinazzjoni b'INCIVO.

Effetti sekondarji rari (jaffettwaw anqas minn persuna waħda minn kull 1,000)

- raxx mifruq u qawwi b' il-ġilda titqaxxar li jista' jseħh flimkien ma' deni, sintomi bħal tal-influenza, nfars fuq-halq, fl-ghajnejn u/jew fil-ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttan ent permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

Ara wkoll il-fuljetti ta' tagħrif ta' peginterferon alpha u ta' ribavirin għall-effetti sekondarji li ġew irrappurtati għal dawn il-prodotti.

5. Kif taħzen INCIVO

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax v wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Il-pilloli INCIVO għandhom jinħażnu fil-flixxun oriġinali. Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità. Kull flixxun fih pakkett jew żewġ pakketti li fihom hemm desikkant biex iżomm il-pilloli xotti. M'għandekx tneħhi dan id-desikkant minn ġol-flixxun. Dan id-desikkant m'għandux jittiekel.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih INCIVO

Is-sustanza attiva hi telaprevir. Kull pillola INCIVO fiha 375 mg ta' telaprevir.

Is-sustanzi l-oħra (eċċipjenti) huma:

Qalba tal-pillola

hypromellose acetate succinate, calcium hydrogen phosphate (anhydrous), microcrystalline cellulose, silica colloidal anhydrous, sodium lauryl sulphate, croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate

Kisja tar-rita tal-pillola

polyvinyl alcohol, macrogol, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide isfar (E172)

Kif jidher INCIVO u l-kontenut tal-pakkett

Pillola miksija b'rita. Pilloli sofor forma ta' kapsula twal madwar 20 mm, immarkati 'T375' fuq naħa wahda.

INCIVO jiġi fi fliexken li fihom flixxun jew 4 fliexken, kull kartuna. Kull flixxun fih pakkett wiehed jew tnejn biex iżomm il-pilloli xotti (desikkant).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Janssen Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Manifattur

Janssen-Cilag SpA,

Via C. Janssen,

04100 Borgo San Michele,

Latina, L-Italia

Għal kull ta' għrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“

Geležinio Vilko g. 18A

LT-08104 Vilnius

Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Ρ.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S. A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 513 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 43561

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalanne/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' Informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati