

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Victrelis 200 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' boceprevir.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula fiha 56 mg ta' lactose monohydrate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kull kapsula għadha għatu kannella jagħti fl-isfar, opak bil-lowgo "MSD" stampat b'linka hamra u korp ofwajt, opak bil-kodiċi "314" stampat b'linka hamra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Victrelis huwa indikat għall-kura ta' infezzjoni kronika bl-epatite Ċ (CHC) tal-ġenotip 1, flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin, f'pazjenti adulti b'mard kumpensat tal-fwied li ma kienux hađu kura qabel jew li t-terapija li hađu qabel ma kienitx hadmet fuqhom (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b'Victrelis għandha tinbda u tigi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġar ta' epatite Ċ kronika.

Pożoloġija

Victrelis għandu jingħata flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa u ribavirin (PR) għandu jiġi kkonsultat qabel ma tinbeda terapija b'Victrelis.

Id-doża rrakomandata ta' Victrelis hija ta' 800 mg mogħtija mill-ħalq tliet darbiet kuljum (TID) mal-ikel (ikla jew ikla hafifa). L-akbar doża ta' Victrelis li tista' tingħata kuljum hija 2,400 mg. Għoti mingħajr ikel jista' jkun assoċjat ma' telf tal-effikaċja minhabba esponiment inqas minn dak ideali.

Pazjenti mingħajr ċirrozi li ma kienux hađu kura qabel jew li ma hadmitx fuqhom terapija li hađu qabel

Ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ li ġejjin huma differenti għal xi sottogruppi mid-dożaġġi li ġew studjati fil-provi ta' Fazi 3 (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 1

Tul tat-terapija bl-użu ta' linji gwida ta' Terapija Immexxija mir-Rispons (RGT – *Response Guided Therapy*) f'pazjenti minghajr ċirrozi li ma kinux hađu kura qabel jew li ma hadmitx fuqhom terapija b'interferon u ribavirin li hađu qabel.

	STIMA* (Riżultati tal-RNA ta' HCV [†])		AZZJONI
	Fil-Ġimgha ta' Kura 8	Fil-Ġimgha ta' Kura 24	
Pazjenti li ma kienux hađu kura qabel	Ftit wisq biex titkejjel	Ftit wisq biex titkejjel	<i>Tul tal-kura = 28 ġimgha</i> 1. Aghti peginterferon alfa u ribavirin għal 4 ġimghat, u imbagħad 2. Komplil bit-tliet mediċini kollha (peginterferon alfa u ribavirin [PR] + Victrelis) u ieqaf fil-Ġimgha ta' Kura 28 (TW 28).
	Tista' titkejjel	Ftit wisq biex titkejjel	<i>Tul tal-kura = 48 ġimgha[‡]</i> 1. Aghti peginterferon alfa u ribavirin għal 4 ġimghat, u imbagħad 2. Komplil bit-tliet mediċini kollha (PR + Victrelis) u ieqaf fil-Ġimgha ta' Kura 36; u imbagħad 3. Aghti peginterferon alfa u ribavirin u ieqaf fil-Ġimgha ta' Kura 48.
Pazjenti li ma hadmitx fuqhom terapija li hađu qabel	Ftit wisq biex titkejjel	Ftit wisq biex titkejjel	<i>Tul tal-kura = 48 ġimgha</i> 1. Aghti peginterferon alfa u ribavirin għal 4 ġimghat, u imbagħad 2. Komplil bit-tliet mediċini kollha (PR + Victrelis) u ieqaf fil-Ġimgha ta' Kura 36; u imbagħad 3. Aghti peginterferon alfa u ribavirin u ieqaf fil-Ġimgha ta' Kura 48.
	Tista' titkejjel	Ftit wisq biex titkejjel	
*Regoli biex twaqqaf Jekk il-pazjent ikollu riżultati ta' ribonucleic acid tal-virus tal-epatite C (RNA ta' HCV) oghla minn jew daqs 1,000 IU/mL fil-Ġimgha ta' Kura 8; waqqaf l-iskeda bi tliet mediċini. Jekk il-pazjent ikollu riżultati ta' HCV-RNA oghla minn jew daqs 100 IU/mL fil-Ġimgha ta' Kura 12; waqqaf l-iskeda bi tliet mediċini. Jekk il-pazjent ikollu HCA-RNA li jista' jiġi rilevati ikkonfermat f'TW 24; waqqaf l-iskeda bi tliet mediċini. [†] F'provi kliniċi, l-RNA ta' HCV fil-plażma kienet imkejja bl-assaġġ Roche COBAS Taqman 2.0 b'limitu ta' kejl ta' 9.3 IU/mL u limitu ta' kwantifikazzjoni ta' 25 IU/mL. [‡] Din l-iskeda kienet eżaminata biss f'individwi li ma hadmitx fuqhom terapija li ngħataw qabel u li kellhom rispons ittardjat (ara sezzjoni 5.1).			

Il-pazjenti kollha li kellhom ċirrozi u dawh li ma kellhomx rispons

- It-tul tal-kura rrakkomandat huwa ta' 48 ġimgħa: 4 ġimgħat ta' terapija b'żewġ mediċini b'peginterferon alfa + ribavirin + 44 ġimgħa ta' terapija bi tliet mediċini b'peginterferon alfa + ribavirin + Victrelis. (Irreferi għar-regola biex twaqqaf f'Tabella 1 għall-pazjenti kollha).
 - o It-tul tat-terapija bi tliet mediċini wara l-ewwel 4 ġimgħat ta' terapija b'żewġ mediċini m'għandux ikun inqas minn 32 ġimgħa. Fid-dawl li jiżdied ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi b'Victrelis (b'mod partikolari l-anemija); f'każ li l-pazjent ma jkunx jiffla għall-kura, għandha titqies il-possibbiltà li titkompla t-terapija b'żewġ mediċini għal 12-il ġimgħa għall-aħħar 12-il ġimgħa ta' kura minflok terapija bi tliet mediċini (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Għal aktar informazzjoni dwar l-użu ta' Victrelis f'pazjenti b'mard tal-fwied avanzat, ara sezzjoni 4.4.

Pazjenti b'rispons dgħajfef għal interferon

F'pazjenti b'rispons dgħajfef għal interferon (definit bħala tnaqqis ta' $< 1\text{-log}_{10}$ fl-HCV-RNA f'T W 4) l-użu ta' terapija trippla għandu jiġi kkunsidrat fuq bazi ta' każ b'każ, peress li l-probabbiltà li jintlahaq rispons viroloġiku sostnut (SVR) b'terapija trippla hija aktar baxxa f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Doži maqbużin

Jekk pazjent jinsa jiehu doża u jiftakar inqas minn sagħtejn qabel id-doża li jkun imiss, id-doża minsija għandha tinqabeż.

Jekk pazjent jinsa jiehu doża u jiftakar sagħtejn jew aktar qabel id-doża li jkun imiss, il-pazjent għandu jiehu d-doża li jkun nesa mal-ikel u jkompli jiehu d-doża b'li-iskeda tas-soltu.

Tnaqqis tad-doża

Mhuwiex irrakkomandat tnaqqis fid-doża ta' Victrelis.

Jekk pazjent ikollu reazzjoni avversa serja li x'aktar tkun marbuta ma' peginterferon alfa u/jew ma' ribavirin, id-doża ta' peginterferon alfa u/jew ta' ribavirin għandha titnaqqas. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa u ribavirin għal aktar informazzjoni dwar it-tnaqqis u/jew it-twaqqif tad-doża ta' peginterferon alfa u/jew ribavirin. Victrelis m'għandux jingħata jekk ma jingħatawx peginterferon alfa u ribavirin.

Regoli biex twaqqaf

It-twaqqif tat-terapija huwa rrakkomandat fil-pazjenti kollha li għandhom 1) livelli ta' HCV-RNA ta' oghla minn jew ugwali għal 1,000 IU għal kull mL fil-Ġimgħa ta' Kura 8; jew 2) livelli ta' HCV-RNA oghla minn jew ugwali għal 100 IU kull mL fil-Ġimgħa ta' Kura 12; jew 3) livelli kkonfermati u traċċabbli ta' HCV-RNA fil-Ġimgħa ta' Kura 24.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Studji kliniċi b'boceprevir ma inkludewx numru kbir biżżejjed ta' individwi li għandhom 65 sena u aktar biex jistabbilixxu jekk huma jirrispondwx b'mod differenti minn individwi iżgħar. Esperjenza klinika ohra ma identifikatx differenzi fir-risponsi bejn il-pazjenti akbar u l-pazjenti iżgħar fl-età (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Victrelis għal pazjenti bi kwalunkwe grad ta' indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Victrelis għal pazjenti li għandhom indeboliment hafif, moderat jew qawwi tal-fwied. Boceprevir ma kienx studjat f'pazjenti b'ċirrozi mhux

ikkumpensata (ara sezzjoni 5.2). Għal aktar informazzjoni dwar l-użu ta' Victrelis f'pazjenti b'mard tal-fwied avanzat, ara sezzjoni 4.4.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Victrelis fit-tfal taht it-18-il sena ma għewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Sabiex tikseb il-kapsuli ibsin il-fojl tal-folja għandha titqaxxar. Victrelis għandu jittiehed mill-halq mal-ikel (ikla jew ikla hafifa).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- F'pazjenti li għandhom epatite awtoimmuni.
- F'għoti flimkien ma' mediċini li jiddependu ħafna minn CYP3A4/5 għat-tneħħija tagħhom, u li konċentrazzjonijiet għolja tagħhom fil-plażma huma assoċjati ma' każijiet serji u/jew ta' periklu għall-hajja bħal midazolam u triazolam mogħtija mill-halq, bepridil, pinezide, lurasidone, lumefantrine, halofantrine, inibituri ta' tyrosine kinase, simvastatin, pravastatin, quetiapine, alfuzosin, silodosin, u derivattivi ta' ergot (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine) (ara sezzjoni 4.5).
- Fit-tqala (ara sezzjoni 4.6).

Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa u ribavirin għal aktar informazzjoni.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Anemija

Il-bidu tal-anemija kien irrappurtat bit-terapija ta' peginterferon alfa u ribavirin sal-Ġimgħa ta' Kura 4. Iż-zieda ta' boceprevir ma' peginterferon alfa u ribavirin hija assoċjata ma' aktar tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina fis-serum ta' madwar 1 g/dL sal-Ġimgħa ta' Kura 8 meta mqabbel ma' kura standard (ara sezzjoni 4.8). Fi provi kliniċi bil-kombinazzjoni ta' Victrelis, peginterferon alfa-2b u ribavirin kienu simili għal peginterferon alfa-2b u ribavirin wahdu, il-hin medjan mill-bidu tal-kura sal-feġġa ta' emoglobulina inqas minn 10 g/dL kien simili (71 jum b'medda ta' 15-337 jum, u 71 jum b'medda ta' 8-337 jum, rispettivament). Għadd shih tad-demm (b'għadd differenzjali taċ-ċelloli tad-demm bojod) għandu jinkiseb qabel tinbeda l-kura, u fil-Ġimgħat ta' Kura 2, 4, 8, u 12 u dan għandu jgħi mmonitorjat f'punti ta' żmien oħrajn, kif klinikament xieraq. Jekk l-emoglobina fis-serum hija ta' < 10 g/dL (jew < 6.2 mmol/L) għandu mnejn ikun meħtieġ l-immaniġġar tal-anemija (ara sezzjoni 4.8).

It-tnaqqis fid-doża ta' ribavirin hija l-istrategġija ppreferuta għall-immaniġġjar ta' anemija li titfaċċa minnabba l-kura (ara sezzjoni 5.1). Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin għal informazzjoni rigward tnaqqis fid-doża u/jew twaqqif ta' ribavirin. Jekk ikun meħtieġ twaqqif permanenti ta' ribavirin, allura peginterferon alfa u Victrelis għandhom jitwaqqfu wkoll.

Fi studju li jgħabbel l-użu ta' tnaqqis fid-doża ta' ribavirin u sustanzi li jstimulaw l-eritropoesi fl-immaniġġjar ta' anemija li titfaċċa minnabba l-kura, l-użu ta' sustanzi li jstimulaw l-eritropoesi kien assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi (ara sezzjoni 5.1).

Newtropenija

Iż-żieda ta' boceprevir ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin irriżultat f'aktar każijiet ta' newtopenija u newtopenija ta' Grad 3-4 meta mqabbla ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin biss (ara sezzjoni 4.8).

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet severi jew ta' periklu għall-ħajja għandha t-tendenza li tkun oghla fil-fergħat li jkun fihom boceprevir milli fil-fergħa tal-kontroll. L-għadd shih tad-demmm (b'għadd differenzjali ta' ċelluli tad-demmm bojod) għandu jinkiseb qabel tinbeda l-kura, u fil-Ġimgħat ta' Kura 2, 4, 8, 12, u għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib f'punti ta' żmien oħrajn, kif klinikament xieraq. Tnaqqis fil-għadd ta' newtrofili jista' jkun jehtieg tnaqqis fid-doża ta' peginterferon alfa jew waqfien tal-kura. Jekk ikun hemm bżonn ta' waqfien permanenti ta' peginterferon alfa, allura ribavirin u Victrelis għandhom jitwaqqfu wkoll. Huwa rrakkomandat li ssir evalwazzjoni u kura immedjata tal-infezzjonijiet.

Użu kombinat ma' peginterferon alfa-2a meta mqabbel ma' alfa-2b:

Meta mqabbel mal-kombinazzjoni ta' boceprevir ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin, il-kombinazzjoni ta' boceprevir ma' peginterferon alfa-2a u ribavirin kienet assoċjata ma' rata oghla ta' newtopenija (inkluż newtopenija ta' grad 4) u rata oghla ta' infezzjonijiet.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa.

Panċitopenija

Każijiet ta' panċitopenija kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Victrelis flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Għadd komplet tad-demmm (b'għadd differenzjali ta' ċelluli tad-demmm bojod) għandu jinkiseb qabel il-kura, u fil-Ġimgħat ta' Kura 2, 4, 8, u 12, u għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib f'punti oħra fiż-żmien, kif klinikament xieraq.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta u reġja (eż. urtikarja, angjoedema) ġew osservati matul terapija kombinata b'Victrelis, peginterferon alfa, u ribavirin. Jekk reazzjonijiet bħal dawn isehħu, it-terapija kombinata għandha titwaqqaf u għandha tinbeda minnufih terapija medika xierqa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Pazjenti b'mard tal-fwied avvanzat

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Victrelis, f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin, ma ġewx studjati f'pazjenti b'ċirrozi dekompensata.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal peginterferon alfa għall-kontraindikazzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied dekompensat.

Ipoalbuminemiya u għadd baxx ta' plejtlits kif ukoll infezzjonijiet severi ġew identifikati bħala fatturi ta' tbaqir ta' kumplikazzjonijiet severi ta' mard tal-fwied.

Victrelis f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li għandhom għadd tal-plejtlits $< 100,000/\text{mm}^3$ u/jew serum albumin $< 35 \text{ g/L}$ u/jew sinjali ta' koagulopatija (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) > 1.7) fil-linja bażi. Jekk tinbeda t-terapija, hemm bżonn ta' monitoraġġ mill-qrib hafna għal sinjali ta' infezzjonijiet u aggravar tal-funzjoni tal-fwied.

Mediċini li fihom drospirenone

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti li qed jieħdu mediċini li fihom drospirenone li jkollhom kundizzjonijiet li jippredisponuhom għal iperkalimja jew pazjenti li qed jieħdu diuretiki li ma jitilfux il-potassium. Għandhom jiġu kkunsidrati kontraċettivi alternattivi (ara sezzjoni 4.5).

Monoterapija b'HCV protease

Fuq bażi ta' riżultati minn studji kliniċi, Victrelis m'għandux jintuża waħdu minhabba l-possibbiltà kbira ta' żieda fir-reżistenza jekk jintuża mingħajr kombinazzjoni ta' terapiji kontra HCV (ara sezzjoni 5.1).

Mhux magħruf x'effett jista' jkollha terapija b'Victrelis fuq l-attività ta' inibituri ta' protease ta' HCV li jingħataw sussegwentement inkluż kura mill-ġdid b'Victrelis.

Ittestjar tal-laboratorju

Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal peginterferon alfa u ribavirin għal rakkomandazzjonijiet ta' ttestjar tal-laboratorju tal-linja bażi ta' waqt il-kura u ta' wara l-kura inkluż ematoloġija, bijokimika (inkluż testijiet tal-funzjoni tal-fwied), u testijiet tat-tqala.

Il-livelli HCV-RNA għandhom jiġu mmonitorjati fil-Ġimghat 8, 12, u 24 ta' kura u għal punti ta' żmien oħrajn kif indikat klinikament.

Għandhom jinkisbu għedud tad-demmi sħaħ (b'għedud differenzjali taċ-ċelloli tad-demmi bojod) qabel il-kura, u fil-Ġimghat 2, 4, 8, u 12 tal-kura, u dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib f'punti ta' żmien oħrajn, kif klinikament ikun xieraq.

Użu f'pazjenti ko-infettati bl-HIV

Boceprevir, f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin, ġie evalwat f'total ta' 98 pazjent (64 fil-grupp li ha' boceprevir) ko-infettati bil-Virus tal-Immunodefiċjenza Uman (HIV) u bil-ġenotip 1 tal-HCV li qabel ma kinux ingħataw kura għal infezzjoni kronika tal-HCV (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Għal dejta dwar interazzjonijiet bejn mediċina u oħra b'sustanzi antiretrovirali, ara sezzjoni 4.5.

Użu f'pazjenti ko-infettati b'HBV

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Victrelis waħdu jew flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin għall-kura ta' infezzjoni kronika bl-epatite C ta' ġenotip 1 f'pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B (HBV) u b'HCV għadhom ma' ġewx studjati.

Ġew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-HBV, xi waħud minnhom fatali, waqt jew wara l-kura b'antivirali b'azzjoni diretta li ma' jingħatawx flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin. Ġew ukoll irrappurtati xi każijiet f'pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u C ikkurati b'interferon (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal peginterferon alfa għal aktar informazzjoni dwar ir-riattivazzjoni tal-HBV f'pazjenti ko-infettati bl-HBV u bl-HCV ikkurati b'interferon). Għandu jsir skrinjar tal-HBV fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tal-kura. Il-pazjenti ko-infettati bl-HBV/HCV jinsabu f'riskju ta' riattivazzjoni tal-HBV, u għalhekk għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont il-linji gwida kliniċi attwali.

Użu f'pazjenti li kellhom trapjant ta' organu

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Victrelis waħdu jew flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin għall-kura ta' infezzjoni kronika bl-epatite C ta' ġenotip 1 f'riċevituri ta' trapjant tal-fwied jew trapjanti ta' organi oħrajn għadhom ma' ġewx studjati (ara sezzjoni 4.5).

Użu f'pazjenti li għandhom HCV ta' ġenotipi oħra mhux ġenotip 1

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Victrelis waħdu jew flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin għall-kura ta' ġenotipi ta' epatite C kronika li mhumiex tal-ġenotip 1 għadhom ma' ġewx determinati.

Użu f'pazjenti li ma kinitix hadmet fuqhom kura b'inibitur ta' protease tal-HCV li hadu qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Victrelis wahdu jew flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin għall-kura ta' infezzjoni kronika bl-epatite C ta' ġenotip 1 ma ġewx studjati f'pazjenti li ma kinitix hadmet fuqhom terapija li hadu qabel b'Victrelis jew inibituri oħrajn ta' protease tal-HCV.

Indutturi qawwija ta' CYP3A4

L-użu ta' Victrelis flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Antagonisti ta' adrenoricepturi Alpha-1

L-ġhoti fl-istess hin ta' Victrelis ma' alfuzosin u silodosin huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-użu fl-istess hin ta' Victrelis ma' doxazosin u tamsulosin mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Effetti pro-arritmiċi:

Id-dejta disponibbli (ara sezzjoni 5.3) tehtieg kawtela f'pazjenti li għandhom riskju ta' titwil ta' QT (QT twil kongenitali, ipokaliemja).

Użu f'pazjenti b'disturbi ereditarji rari

Victrelis fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u form oħra ta' interazzjoni

Victrelis huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4/5. Mediċini mmetabolizzati primarjament permezz ta' CYP3A4/5 jista' jkollhom zieda fl-esponiment meta jingħataw ma' Victrelis, li jista' jżid jew itawwal l-effetti terapewtiċi u reazzjonijiet avversi tagħhom (ara Tabella 2). Victrelis ma jimpedixxix u ma jinduċix l-enzimi l-oħra ta' CYP450.

Boceprevir intwera li huwa sottostrat ta' r-glycoprotein (P-gp) u tal-proteina rezistenti għall-kanċer tas-sider (BCRP) *in vitro*. Jista' jkun li l-inibituri ta' dawn it-trasportaturi jikkawżaw zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' boceprevir. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' dawn l-interazzjonijiet mhux magħrufa. Studju kliniku ta' interazzjoni tal-medicina b'digoxin wera li boceprevir huwa inibitur hafif ta' P-gp *in vivo*, li jżid l-esponiment għal digoxin b'19%. Zieda tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma tas-substrati tat-trasportatur tal-effluss P-gp, bħal digoxin jew dabigatran, għandha tiġi anticipata (ara tabella 2).

Victrelis huwa mmetabolizzat parzjalment minn CYP3A4/5. L-ġhoti ta' Victrelis ma' mediċini li jinduċu jew jimpedixx CYP3A4/5 jista' jżid jew inaqqas l-esponiment għal Victrelis (ara sezzjoni 4.4).

Victrelis, flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin, huwa kontra-indikat meta jingħata flimkien ma' mediċini li huma dipendenti hafna fuq CYP3A4/5 għat-tnehhija tagħhom, u li konċentrazzjonijiet għolja tagħhom fil-plażma huma assoċjati ma' każijiet serji u/jew ta' periklu għall-hajja bħal midazolam u triazolam mogħtija mill-halq, bepridil, pimozide, lurasidone, lumefantrine, halofantrine, inibituri ta' tyrosine kinase, simvastatin, lovastatin, quetiapine, alfuzosin, silodosin, u derivattivi ta' ergot (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine) (ara sezzjoni 4.3).

Boceprevir huwa metabolizzat prinċipalment b'aldoketo reductase (AKR). Fi provi dwar interazzjonijiet tal-medicina li saru bl-inibituri ta' AKR diflunisal u ibuprofen, l-esponiment għal boceprevir ma żdiedx b'mod klinikament sinifikanti. Victrelis jista' jingħata ma' inibituri ta' AKR.

L-użu ta' Victrelis flimkien ma' rifampicin jew mediċini kontra l-aċċessjonijiet (bħal phenytoin, phenobarbital jew carbamazepine) jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-esponiment għal boceprevir fil-

plazma. M'hemmx dejta disponibbli, għalhekk; kombinazzjoni ta' boceprevir ma' dawn il-mediċini mhux irrakkomandata (ara sezzjoni 4.4).

L-użu fl-istess hin ta' Victrelis ma' doxazosin jew tamsulosin jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plasma ta' dawn il-mediċini. Il-kombinazzjoni ta' boceprevir ma' dawn il-mediċini mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.4).

Għandu jkun hemm kawtela b' mediċini magħrufin li jtaqlu l-intervall QT bħal amiodarone, quinidine, methadone, pentamidine u xi newrolettici.

Peress li l-funzjoni tal-fwied tista' tinbidel waqt il-kura b' Victrelis, huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-valuri tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR, International Normalised Ratio) f'pazjenti kkurati b' antagonisti tal-vitamina K.

Tabella 2 tipprovdi rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ bħala riżultat tal-interazzjonijiet tal-mediċina ma' Victrelis. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet huma bbażati jew fuq studji tal-interazzjonijiet tal-mediċina (indikati b'*) jew fuq interazzjonijiet imbassra minhabba d-daqs mistenni ta' interazzjoni u l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji jew telf tal-effikaċja.

Il-perċentwal tal-bidla u l-vleġġ ($\uparrow$ = żieda, $\downarrow$ = tnaqqis, $\leftrightarrow$ = ebda bidla) jindika l-bidla ta' kull parametru farmakokinetiku.

Tabella 2
Dejta dwar interazzjonijiet farmakoloġiċi

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (il-mekkaniżmu ta' interazzjoni propost, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar għoti flimkien
ANALĠEŻIĊI		
<i>Analġeżiċi narkotiċi/Dipendenza fuq Opjoidi</i>		
Buprenorphine/Naloxone* (buprenorphine/naloxone 8/2 – 24/6 mg kuljum + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	buprenorphine AUC $\uparrow$ 19% buprenorphine C_{max} $\uparrow$ 18% buprenorphine C_{min} $\uparrow$ 31% naloxone AUC $\uparrow$ 33% naloxone C_{max} $\uparrow$ 9% (inibizzjoni ta' CYP3A)	Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' buprenorphine/naloxone jew Victrelis. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' tossiċità ta' opiates assoċjata ma' buprenorphine.
Methadone* (methadone 20-150 mg kuljum + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	R-methadone AUC $\downarrow$ 15% R-methadone C_{max} $\downarrow$ 10% R-methadone C_{min} $\downarrow$ 19% S-methadone AUC $\downarrow$ 22% S-methadone C_{max} $\downarrow$ 17% S-methadone C_{min} $\downarrow$ 26%	Pazjenti individwali jistgħu jkunu jehtieġu titrazzjoni addizzjonali tad-doża tal-methadone tagħhom meta jinbeda jew jitwaqqaf Victrelis sabiex jiġi żgurat l-effett kliniku tal-methadone.
ANTI-ARRITMIĊI		

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (il-mekkaniżmu ta' azzjoni propost, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar għoti flimkien
Digoxin* (0.25 mg digoxin doża waħda + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	digoxin AUC ↑ 19% digoxin C _{max} ↑ 18% (effett fuq it-trasport ta' P-gp fl-imsaren)	Ma hu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' digoxin jew Victrelis. Il-pazjenti li jirċievu digoxin għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq.
<i>ANTI-DIPRESSANTI</i>		
Escitalopram* (escitalopram 10 mg doża waħda + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' boceprevir ↓ 9% Is-C _{max} ta' boceprevir ↑ 2% L-AUC ta' escitalopram ↓ 21% Is-C _{max} ta' escitalopram ↓ 19%	Esponiment għal escitalopram tnaqqas kemxejn meta ngħata ma' Victrelis. Ma huwa mistenni l-ebda aġġustament fid-doża ta' escitalopram, iżda d-doża jista' jkollhom bżonn jiġu aġġustati skont l-effett kliniku.
<i>ANTI-INFETTIVI</i>		
Sustanzi kontra l-moffa		
Ketoconazole* (ketoconazole 400 mg darbtejn kuljum + Victrelis 400 mg doża waħda) Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole	L-AUC ta' boceprevir ↑ 131% Is-C _{max} ta' boceprevir ↑ 41% Is-C _{min} ta' boceprevir N/A (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew inibizzjoni ta' P-gp) Ma ġiex studjat	Għandu jkun hemm kawtela meta boceprevir tithallat ma' ketoconazole jew ma' sustanzi azole kontra l-moffa (itraconazole, posaconazole, voriconazole).
Antiretrovirali		
<i>Inibitur ta' Nucleoside Reverse Transcriptase (NRTI) tal-HIV</i>		
Tenofovir* (tenofovir 300 mg kuljum + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' boceprevir ↑ 8%** Is-C _{max} ta' boceprevir ↑ 5% Is-C _{min} ta' boceprevir ↑ 8% L-AUC ta' tenofovir ↑ 5% Is-C _{max} ta' tenofovir ↑ 32%	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Victrelis jew tenofovir.
<i>Inibitur ta' Reverse Transcriptase Mhux Nucleoside (NNRTI) tal-HIV</i>		
Efavirenz* (efavirenz 600 mg kuljum + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' boceprevir ↓ 19%** Is-C _{max} ta' boceprevir ↓ 8% Is-C _{min} ta' boceprevir ↓ 44% L-AUC ta' efavirenz ↑ 20% Is-C _{max} ta' efavirenz ↑ 11% (induzzjoni ta' CYP3A - effett fuq boceprevir)	L-inqas konċentrazzjonijiet ta' Victrelis fil-plażma naqsu meta ngħata ma' efavirenz. Ir-riżultat kliniku ta' dan it-tnaqqis osservat fl-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' Victrelis ma ġiex smat b'mod dirett.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (il-mekkaniżmu ta' azzjoni propost, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar għoti flimkien
Etravirine* (etravirine 200 mg kull 12-il siegħa + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	boceprevir AUC ↑ 10% boceprevir C _{max} ↑ 10% boceprevir C _{min} ↓ 12% etravirine AUC ↓ 23% etravirine C _{max} ↓ 24% etravirine C _{min} ↓ 29%	Is-sinifikat kliniku tat-tnaqqis fil-parametri farmakokinetiċi ta' etravirine u boceprevir C _{min} fl-issettjar tat-terapija kombinata ma' medicini antiretrovirali tal-HIV, li jaffettwaw ukoll il-farmakokinetika ta' etravirine u/jew boceprevir, ma gietx evalwata direttament. Hija rakkomandata zieda fil-monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju għas-soppressjoni tal-HIV u l-ILCV.
Rilpivirine* (rilpivirine 25 mg kull 24 siegħa + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	boceprevir AUC ↓ 6%** boceprevir C _{max} ↓ 2% boceprevir C _{8h} ↑ 4% rilpivirine AUC ↑ 39% rilpivirine C _{max} ↑ 5% rilpivirine C _{min} ↑ 51% (inibizzjoni ta' CYP3A - effett ta' rilpivirine)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Victrelis jew rilpivirine.
<i>Inibitur tal-Protease ta' HIV (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg kuljum + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	Is-AUC ta' boceprevir ↓ 5% Is-C _{max} ta' boceprevir ↓ 7% Is-C _{min} ta' boceprevir ↓ 18% L-AUC ta' atazanavir ↓ 35% Is-C _{max} ta' atazanavir ↓ 25% Is-C _{min} ta' atazanavir ↓ 49% L-AUC ta' ritonavir ↓ 36% Is-C _{max} ta' ritonavir ↓ 27% Is-C _{min} ta' ritonavir ↓ 45%	L-għoti ta' atazanavir/ritonavir flimkien ma' boceprevir wassal għal esponiment anqas għal atazanavir u dan jista' jkun assoċjat ma' effikaċja imnaqqsa u telf ta' kontroll tal-HIV. Dan l-għoti flimkien jista' jiġi kkunsidrat skont il-każ jekk ikun meqjus bħala meħtieġ, f'pazjenti b'tagħbija virali tal-HIV soppressa u b'razez tal-HIV virali mingħajr l-ebda reżistenza ssuspettata għall-iskeda ta' medicini tal-HIV. Zieda fil-monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju hija neċessarja.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (il-mekkaniżmu ta' azzjoni propost, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar għoti flimkien
Darunavir/Ritonavir* (darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg darbtejn kuljum + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' boceprevir ↓ 32% Is-C _{max} ta' boceprevir ↓ 25% Is-C _{min} ta' boceprevir ↓ 35% L-AUC ta' darunavir ↓ 44% Is-C _{max} ta' darunavir ↓ 36% Is-C _{min} ta' darunavir ↓ 59% L-AUC ta' ritonavir ↓ 27% Is-C _{max} ta' ritonavir ↓ 13% Is-C _{min} ta' ritonavir ↓ 45%	Mhux irrakkomandat li tagħti darunavir/ritonavir flimkien ma' Victrelis.
Lopinavir/Ritonavir* (lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg darbtejn kuljum + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' boceprevir ↓ 45% Is-C _{max} ta' boceprevir ↓ 50% Is-C _{min} ta' boceprevir ↓ 57% L-AUC ta' lopinavir ↓ 34% Is-C _{max} ta' lopinavir ↓ 30% Is-C _{min} ta' lopinavir ↓ 43% L-AUC ta' ritonavir ↓ 22% Is-C _{max} ta' ritonavir ↓ 12% Is-C _{min} ta' ritonavir ↓ 12%	Mhux irrakkomandat li tagħti lopinavir/ritonavir flimkien ma' Victrelis.
Ritonavir* (ritonavir 100 mg kuljum + Victrelis 400 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' boceprevir ↓ 19% Is-C _{max} ta' boceprevir ↓ 27% Is-C _{min} ta' boceprevir ↑ 4% (interazzjoni ta' CYP3A)	Meta boceprevir jingħata ma' ritonavir waħdu, il-koncentrazzjonijiet ta' boceprevir jonqsu.
<i>Inibitur ta' Integrase</i>		
Raltegravir* (raltegravir 400 mg doża waħda + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum) (raltegravir 400 mg kull 12-il siegħa + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	raltegravir AUC ↑ 4%*** raltegravir C _{max} ↑ 11% raltegravir C _{12h} ↓ 25% boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C _{max} ↓ 4% boceprevir C _{8h} ↓ 26%	Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' Victrelis jew raltegravir. Madankollu, minhabba li r-relevanza klinika tat-tnaqqis ta' C _{8h} ta' boceprevir ma gietx stabbilita, huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju miżjud għat-trażzin tal-HCV.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (il-mekkaniżmu ta' azzjoni propost, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar għoti flimkien
<i>Antagonisti tar-Riċettur ta' CCR5</i>		
Maraviroc* (maraviroc 150 mg darbtejn kuljum + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	maraviroc AUC _{12h} ↑ 202% maraviroc C _{max} ↑ 233% maraviroc C _{12h} ↑ 178% (inibizzjoni ta' CYP3A– effett fuq maraviroc)	Il-konċentrazzjonijiet ta' boceprevir mhumiex probabbli li jkunu affettwati b'amministrazzjoni fl-istess hin ta' maraviroc (abbazi tal-mogħdija ta' eliminazzjoni ta' boceprevir). Maraviroc 150 mg darbtejn kuljum meta mogħti fl-istess hin ma' boceprevir.
<i>ANTIPSIKOTIĊI</i>		
Quetiapine	Ma ġiex studjat (Inibizzjoni ta' CYP3A – effett fuq quetiapine)	L-għoti fl-istess hin ta' Victrelis u quetiapine jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine fil-plasma u dan iwassal għal tossiċità relatata ma' quetiapine, inkluż koma. L-għoti fl-istess hin ta' quetiapine ma' Victrelis huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
<i>IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU</i>		
Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, verapamil	Ma ġietx studjata (Inibizzjoni ta' CYP3A)	Il-konċentrazzjonijiet tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jingħataw ma' Victrelis. Hija meħtieġa l-kawtela u huwa rakkomandat il-monitoraġġ kliniku tal-pazjenti.
<i>KORTIKOSTEROJDI</i>		
Prednisone* (prednisone 40 mg doża waħda + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	prednisone AUC ↑ 22% prednisone C _{max} ↓ 1% prednisolone AUC ↑ 37% prednisolone C _{max} ↑ 16%	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta jingħata flimkien ma' Victrelis. Pazjenti li jirċievu prednisone u Victrelis għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (il-mekkaniżmu ta' azzjoni propost, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar għoti flimkien
<i>INIBITURI TA' HMG CoA REDUCTASE</i>		
Atorvastatin* (atorvastatin 40 mg doża waħda + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' boceprevir ↓ 5% Is-C _{max} ta' boceprevir ↑ 4% L-AUC ta' atorvastatin ↑ 130% Is-C _{max} ta' atorvastatin ↑ 166% (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1)	Esponiment għal atorvastatin żdied meta nġhata ma' Victrelis. Meta jkun meħtieġ l-għoti tagħhom flimkien, għandu jigi kkunsidrat li tinbeda l-aktar doża baxxa possibbli ta' atorvastatin b'titrazzjoni sal-effett kliniku mixtieġ fil-waqt li jkun hemm monitoraġġ tas-sigurtà, mingħajr ma tinqabeż id-doża ta' kuljum ta' 20 mg. Għal pazjenti li jkunu qed jgħadu atorvastatin, id-doża ta' atorvastatin ma għandhiex taqbeż id-doża ta' kuljum ta' 20 mg meta tingħata flimkien ma' Victrelis.
Pravastatin* (pravastatin 40 mg doża waħda + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' boceprevir ↓ 6% Is-C _{max} ta' boceprevir ↓ 7% L-AUC ta' pravastatin ↑ 63% Is-C _{max} ta' pravastatin ↑ 49% (inibizzjoni ta' OATP1)	L-għoti ta' pravastatin flimkien ma' Victrelis żied l-esponiment għal pravastatin. Kura bi pravastatin tista' tinbeda bid-doża rrakkomandata meta jingħata flimkien ma' Victrelis. Monitoraġġ kliniku mill-qrib huwa neċessarju.
<i>IMMUNOSOPPRESSANTI</i>		
Cyclosporine* (cyclosporine 100 mg doża waħda + Victrelis 800 mg doża waħda) (cyclosporine 100 mg doża waħda + Victrelis 800 mg dozi multipli tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' boceprevir ↑ 16% Is-C _{max} ta' boceprevir ↑ 8% L-AUC ta' cyclosporine ↑ 168% Is-C _{max} ta' cyclosporine ↑ 101% (inibizzjoni ta' CYP3A - effett fuq cyclosporine)	Aġġustamenti fid-doża ta' cyclosporine għandhom jigu antiċipati meta dan jingħata flimkien ma' Victrelis u għandhom jigu ggwidati minn monitoraġġ mill-qrib tal-konċentrazzjonijiet ta' cyclosporine fid-demm u stimi frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi u effetti sekondarji marbutin ma' cyclosporine.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (il-mekkaniżmu ta' azzjoni propost, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar għoti flimkien
Tacrolimus* (tacrolimus 0.5 mg doża waħda + Victrelis 800 mg doża waħda) (tacrolimus 0.5 mg doża waħda + Victrelis 800 mg doži multipli tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' boceprevir ↔ Is-C _{max} ta' boceprevir ↓ 3% L-AUC ta' tacrolimus ↑ 1,610% Is-C _{max} ta' tacrolimus ↑ 890% (inibizzjoni ta' CYP3A - effett fuq tacrolimus)	L-għoti ta' Victrelis flimkien ma' tacrolimus jehtieg tnaqqis sinifikanti fid-doża u intervall itwal bejn doża u oħra ta' tacrolimus, b'monitoraġġ mill-qrib tal-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmu u stimi frekwenti tal-funzjoni tal-kliem u ta' effetti sekondarji marbuta ma' tacrolimus.
Sirolimus* (sirolimus 2 mg doża waħda + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C _{max} ↓ 6% sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 712% sirolimus C _{max} ↑ 384% (inibizzjoni ta' CYP3A - effett fuq sirolimus)	L-għoti ta' Victrelis flimkien ma' sirolimus jehtieg tnaqqis sinifikanti fid-doża u intervall itwal bejn doża u oħra għal sirolimus, b'monitoraġġ mill-qrib tal-koncentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demmu u stimi frekwenti tal-funzjoni tal-kliem u ta' effetti sekondarji marbuta ma' sirolimus..
ANTIKOAGULANTI ORALI		
Dabigatran	Interazzjoni ma gietx studjata. (effett fuq it-trasport ta' P-gp fl-imsaren)	Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' dabigatran. Pazjenti li jirċievu dabigatran għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq.
Antagonisti tal-vitamina K	Interazzjoni ma gietx studjata.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-INR bl-antagonisti tal-vitamina K kollha. Dan minhabba t-tibdil fil-funzjoni tal-fwied matul il-kura b'Victrelis.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (il-mekkaniżmu ta' azzjoni propost, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar għoti flimkien
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Drospirenone/Ethinyl estradiol*: (drospirenone 3 mg kuljum + ethinyl estradiol 0.02 mg kuljum + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' drospirenone ↑ 99% Is-C _{max} ta' drospirenone ↑ 57% L-AUC ta' ethinyl estradiol ↓ 24% Is-C _{max} ta' ethinyl estradiol ↔ (drospirenone – inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'kundizzjonijiet li jippreddisponuhom għal iperkalimja jew pazjenti li qed jieħdu dijuretiċi li ma jtilfux il-potassium (ara sezzjoni 4.4). Għal dawn il-pazjenti għandhom jidher li jkunsidrati kontraċettivi alternattivi.
Norethindrone†/Ethinyl estradiol: (norethindrone 1 mg kuljum + ethinyl estradiol 0.035 mg kuljum + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	norethindrone AUC ↓ 4% norethindrone C _{max} ↓ 17% ethinyl estradiol AUC ↓ 26% ethinyl estradiol C _{max} ↓ 21%	L-għoti ta' Victrelis flimkien ta' kontraċettivi orali li fih l-ethinyl estradiol u tal-anqas 1 mg ta' norethindrone x'aktarx li mhuwiex se jibdel l-effettività tal-kontraċettivi. Fil-fatt, il-livelli ta' progesteron fis-serum, l-ormon lutejnizzanti (LH) u l-ormon li jstimula l-follikoli (FSH) indikaw li l-ovulazzjoni kienet soppressa matul l-għoti flimkien ta' norethindrone 1 mg/ethinyl estradiol 0.035 mg ma' Victrelis (ara sezzjoni 4.6). L-attività ta' soppressjoni tal-ovulazzjoni tal-kontraċettivi orali li fihom dozi aktar baxxi ta' norethindrone/ethinyl estradiol u ta' forom oħra ta' kontraċezzjoni ormonali meta jingħataw flimkien ma' Victrelis ma gietx stabbilita. Pazjenti li jużaw l-estrogeni bħala terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza ta' estrogeni.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni (il-mekkaniżmu ta' azzjoni propost, jekk magħruf)	Rakkomandazzjonijiet dwar għoti flimkien
<i>INIBITUR TAL-POMPA TAL-PROTONS</i>		
Omeprazole* : (omeprazole 40 mg kuljum + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	boceprevir AUC ↓ 8%** boceprevir C _{max} ↓ 6% boceprevir C _{min} ↑ 17% omeprazole AUC ↑ 6%** omeprazole C _{max} ↑ 3% omeprazole C _{8h} ↑ 12%	Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' omeprazole jew Victrelis.
<i>SEDATTIVI</i>		
Midazolam* (għoti mill-halq) (doża waħda ta' 4 mg mill-hlaq + Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' midazolam ↑ 430% Is-C _{max} ta' midazolam ↑ 177% (inibizzjoni ta' CYP3A) L-interazzjoni ma kinitx studjata (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti flimkien ta' midazolam mill-halq u triazolam mill-halq ma' Victrelis huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
Triazolam (għoti mill-halq)		
Alprazolam, midazolam, triazolam (għoti fil-vini)	L-interazzjoni ma kinitx studjata (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandu jkun hemm monitoraġġ kliniku għal depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul waqt l-għoti ta' Victrelis flimkien ma' benzodiazepines fil-vini (alprazolam, midazolam, triazolam). Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża tal-benzodiazepine.
** 0-8 sigħat *** 0-12-il siegħa † Magħruf ukoll bħala norethisterone.		

4.6 Fertilità, tqala u ttridigh

Tqala

Victrelis flimkien ma' ribavirin u peginterferon alfa, huwa kontra-indikat f'nisa li huma tqal (ara sezzjoni 4.3).

Ma kienet osservati l-ebda effetti fuq l-iżvilupp tal-fetu fil-firien u l-fniek (ara sezzjoni 5.3). M'hemm deġa dwar l-użu ta' Victrelis f'nisa tqal.

Minhabba l-kura kombinata ma' peginterferon alfa u ribavirin, għandha tingħata attenzjoni kbira biex tiġi evitata tqala f'pazjenti nisa jew fis-sieħba ta' pazjenti rġiel. Għalhekk, pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal 4 xhur wara li l-kura tkun spicċat. Pazjenti rġiel jew is-sieħba tagħhom għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal 7 xhur wara li l-kura tkun spicċat.

Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin u peginterferon alfa għal aktar informazzjoni.

Treddigh

Boceprevir/metaboliti tiegħu huma eliminati fil-halib tal-far (ara sezzjoni 5.3). Mhux maghruf jekk boceprevir jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż.

Għandha tittiehed deċizzjoni dwar jekk twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/ma tihux it-terapija ta' Victrelis wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta disponibbli mill-bnedmin dwar l-effett ta' Victrelis fuq il-fertiltà. Effetti fuq il-fertiltà u fuq iċ-ċelluli ta' Sertoli ġew osservati fil-firien iżda mhux fil-ġrieden u fix-xadini. Dejta klinika (analizi tas-semen u livelli ta' inhibin B – [glikoproteina li jipproduċuha ċ-ċelluli ta' Sertoli - li tintuża bħala markatur li indirettament ikejjel il-funzjoni tat-testikoli]) ma wriet l-ebda evidenza ta' funzjoni mibdula fit-testikoli. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli mill-firien uriet effetti ta' boceprevir/tal-metaboliti fuq il-fertiltà, li fin-nisa intwerew li huma reversibbli (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

It-terapija b'kombinazzjoni ta' Victrelis, peginterferon alfa u ribavirin tista' tinfluwenza l-hila ta' xi pazjenti biex isuqu u jhaddmu magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li kienu rrapportati gheja, sturdament, sinkope, bidliet fil-pressure u vista m'ajpra (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà rrapprezentat minn madwar 1,500 pazjent għall-kombinazzjoni ta' Victrelis ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin kien iblażet fuq gabra ta' dejta ta' sigurtà minn żewġ provi kliniċi: wiehed f'pazjenti li ma kinux ikkurati qabel u l-iehor f'pazjenti li t-terapija li hađu qabel ma kinetx hadmet fuqhom (ara sezzjoni 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti kienu gheja, anemija (ara sezzjoni 4.4), nawsja, uġigh ta' ras, u diġerenzja.

Ir-raġuni l-aktar komuni għal tnaqqis fid-doża kienet anemija, li seħhet b'mod aktar frekwenti f'individwi li kienu qed jirċievu l-kombinazzjoni ta' Victrelis ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin milli f'individwi li kienu qed jirċievu peginterferon alfa-2b u ribavirin biss.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (ara Tabella 3). F'kull klassi ta' sistemi u organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht it-titli ta' frekwenza bl-użu tal-kategoriji: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 3

Reazzjonijiet avversi ta' Victrelis flimkien ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin irrappurtati waqt provi kliniċi [†] u [‡]

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni:	Bronkite*, ċellulite*, herpes simplex, influwenza, infezzjoni bil-moffa fil-ħalq, sinožite
Mhux komuni:	Gastroenterite*, pulmonite*, infezzjoni bl-istafilokokki*, kandidjasi, infezzjoni fil-widna, infezzjoni bil-moffa fil-gilda, nasofaringite, moffa fid-dwiefer, faringite, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju, rinite, infezzjoni fil-gilda, infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Rari:	Epiglottite*, otite tal-widna tan-nofs, sepsis
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Rari:	Neoplażma fit-tirojde (ghoqiedi żgħar)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna:	Anemija*, newtropenija*
Komuni:	Lewkopenija*, tromboċitopenija*, panċitopenija, agranuloċitosi
Mhux komuni:	Tendenza ta' emorraġija, limfadenopatiya, limfopenija
Rari:	Emolisi
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari:	Sarkojdozi*, perijitja mhux akuta
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni:	Għanqra, ipoiparatiżmu
Mhux komuni:	Iperiparatiżmu
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna:	Tnaqqis fl-aptit*
Komuni:	Dehidratazzjoni*, iperglicemija*, ipertrigliceridemija, iperuricemija
Mhux komuni:	Ipokalimja*, disturb fl-aptit, dijabete mellitus, gotta, iperkalcimija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni ħafna:	Ansjeta*, depressjoni*, insomnija, irritabilità
Komuni:	Bidliet f'daqqa fl-espressjoni ta' emozzjonijiet, aġitazzjoni, disturb fil-libido, bidla fil-burdata, disturb fl-irqad
Mhux komuni:	Aggressjoni*, ħsibijiet ta' omiċidju*, attakk ta' paniku*, paranojja*, abbuż ta' sustanzi*, ħsibijiet ta' suwiċidju*, komportament mhux normali, rabja, apatiya, stat ta' konfużjoni, tibdiliet fl-istat mentali, irrikwitezza
Rari:	Disturb bipolari*, twettieq ta' suwiċidju*, attentat ta' suwiċidju*, allucinazzjoni tas-smigh, allucinazzjoni viżwali, dikumpens psikjatriku
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna:	Sturdament*, uġiġħ ta' ras*
Komuni:	Ipoestesija*, parestezija*, sinkope*, amnesija, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, emigranja, parosmija, roġħda, vertiġini
Mhux komuni:	Newropatiya periferali*, disturb konoxxittiv, iperestesija, letargija, telf mis-sensi, indeboliment mentali, nevralġija, presinkope
Rari:	Iskemija fil-moħħ*, enċefalopatiya

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni:	Ghajn xotta, tnixxija mir-retina, vista m'cajpra, indeboliment fil-vista
Mhux komuni:	Iskemija fir-retina*, retinopatija*, sensazzjoni mhux normali fl-ghajn, emorraġija mill-konguntiva, konguntivite, uġigh fl-ghajn, ħakk fl-ghajn, nefha fl-ghajn, edima f'tebqet l-ghajn, zieda fid-dmugh, iperimija fl-ghajnejn, fotofobija
Rari:	Papilledima
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Żarżir fil-widnejn
Mhux komuni:	Truxija*, skonfort fil-widnejn, indeboliment fis-sinjura
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Palpitazzjonijiet
Mhux komuni:	Takikardija*, aritmija, disturb kardjovaskulari
Rari:	Infart mijokardjaku akut*, fibrillazzjoni tal-atriju*, mard tal-arterji tal-qalb*, perikardite*, effużjoni tal-perikardju
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa*, pressjoni għolja
Mhux komuni:	Trombozi fil-vini tal-fond*, fwawar, ġilda bla kulur, kesha periferali
Rari:	Trombozi fil-vini
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna:	Sogħla*, qtugh ta' nifs*
Komuni:	Epistassi, kongestjoni fl-imnieher, uġigh fil-halq u fil-faringi, kongestjoni fil-passaġġ respiratorju, kongestjoni fis-sinus, tharhir
Mhux komuni:	Uġigh fil-plewra*, emboliżmu fil-pulmun*, grizmejn xotti, disturb fil-vuċi, zieda fit-tnixxija minn naha ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs, infafet fil-halq u fil-faringi
Rari:	Fibrozi fil-plewra*, qtugh ta' nifs meta wiehed jimtedd, insuffiċjenza respiratorja
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna:	Dijarea*, nawsja*, rimettar*, ħalq xott, disgewżja
Komuni:	Uġigh fl-addome*, uġigh fin-naha ta' fuq tal-addome*, stitikezza*, mard ta' rifluss gastroesofagali*, murliti*, skonfort fl-addome, nefha fl-addome, skonfort fl-anus u r-rektum, stomatite bl-afte, kajlite, dispepsja, gass, glossodinja, ulċeri fil-halq, uġigh fil-halq, stomatite, disturb fis-snien
Mhux komuni:	Uġigh fin-naha t'isfel tal-addome*, gastrite*, pankreatite*, ħakk fl-anus, kolite, disfagġja, bidla fil-kulur tal-ippurgar, ippurgar frekwenti, fsada mill-ħanek, uġigh fil-ħanek, ġengivite, glossite, xufftejn xotti, uġigh meta tibla', proktalgja, emorraġija mir-rektum, tnixxija qawwija ta' bżieq, sensittività fis-snien, bidla fil-kulur tal-ilsien, ulċeri fl-ilsien
Rari:	Insuffiċjenza tal-frixa
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux komuni:	Iperbilirubinimja
Rari:	Koleċistite*

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna:	Alopeċja, ġilda xotta, ħakk, raxx
Komuni:	Dermatite, ekzema, eritema, għaraq eċċessiv, għaraq bil-lejl, edima periferali, psorijasi, raxx bil-ħmura, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx bil-ħakk, leżjonijiet fil-ġilda
Mhux komuni:	Reazzjoni ta' sensittività għad-dawl, ulċera fil-ġilda, urtikarja (ara sezzjoni 4.4)
Mhux magħruf	Anġioedema (ara sezzjoni 4.4), sindrome ta' raxx minhabba l-medicina b'sintomi ta' esinofilja u sintomi sistemici (DRESS), sindromu ta' Stevens-Johnson
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna:	Artralġja, mijalġja
Komuni:	Uġigh fid-dahar*, uġigh fl-idejn u fis-saqajn*, spazmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġigh fl-għonq
Mhux komuni:	Uġigh muskolu-skeletriku fis-sider*, artrite, uġigh fl-għadam, nefha fil-ġogi, uġigh muskolu-skeletriku
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	
Komuni:	Awrina frekwenti
Mhux komuni:	Uġigh meta tghaddi l-awrina, tghaddi l-awrina bil-lejl
Mhux magħruf:	Indeboliment tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	Impotenza
Mhux komuni:	Amenorreja, metrorragja, metrorragja
Rari:	Aspermia
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna:	Astenja*, tkexxix ta' bard, gheja*, deni*, mard bħal influenza
Komuni:	Skonfort fis-sider*, uġigh fis-sider*, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard*, thoss it-temperatura tal-ġisem tinbidel, riti mukużi xotti, uġigh
Mhux komuni:	Ma thossokx normali, indeboliment fil-fejqan, uġigh fis-sider mhux ġej mill-qalb
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Tnaqqis fil-piż
Mhux komuni:	Ħoss fil-qalb, zieda fir-rata ta' tahbit tal-qalb
Mhux magħruf:	Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari
* Jinkludi reazzjonijiet avversi li jistgħu jkunu serji kif stmat mill-investigatur f'individwi minn provi klinici. † Minhabba li Victrelis jiġi ordnat flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv ta' peginterferon alfa u ribavirin. ‡ Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ma gewx inklużi minhabba li Victrelis jingħata mill-ħalq.	

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Anemija (ara sezzjoni 4.4)

Anemija kienet osservata f'49% tal-individwi kkurati bil-kombinazzjoni ta' Victrelis ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin meta mqabbla ma' 29% tal-individwi kkurati b'peginterferon alfa-2b u ribavirin biss. Victrelis kien assoċjat ma' tnaqqis addizzjonali ta' madwar 1 g/dL fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina (ara sezzjoni 4.4). It-tnaqqis medju fil-valuri tal-emoglobina mil-linja bażi kien akbar f'pazjenti kkurati qabel meta mqabbla ma' pazjenti li qatt ma kienu hađu kura qabel. Tibdil fid-doża minhabba anemija/anemija emolitika sehħew darbtejn aktar spiss f'pazjenti kkurati bit-tahlita ta'

Victrelis ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin (26%) meta mqabbla ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin biss (13%). Fi provi kliniċi, il-proporzjon tal-individwi li ħadu erythropoietin għall-immaniggar tal-anemija kien ta' 43% (667/1,548) tal-individwi fil-fergħat li kien fihom Victrelis meta mqabbel ma' 24% (131/547) tal-individwi li kienu qed jiehdu peginterferon alfa-2b u ribavirin biss. Il-maġġoranza tal-individwi bl-anemija rċewew erythropoietin meta l-livelli tal-emoglobina kienu ≤ 10 g/dL (jew 6.2 mmol/L). Il-proporzjon ta' individwi li rċewew transfużjoni għall-immaniggar tal-anemija kien ta' 3% għall-individwi fil-fergħat tal-istudju li kien fihom Victrelis meta mqabbel ma' < 1% għall-individwi li kienu qed jiehdu peginterferon alfa-2b u ribavirin biss.

Newtrofili (ara sezzjoni 4.4)

Il-proporzjon ta' individwi b'għadd imnaqqas ta' newtrofili kien oghla fil-fergħat li kien fihom Victrelis meta mqabbel ma' individwi li kienu qed jingħataw peginterferon alfa-2b u ribavirin. Il-perċentwal ta' pazjenti b'newtopenija ta' Gradi 3-4 (għadd ta' newtrofili $< 0.75 \times 10^9/L$) kien oghla f'pazjenti ikkurati b'boceprevir (29%) milli f'pazjenti ikkurati bil-placebo (17%), flimkien ma' taħlita ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin. Sebgha fil-mija tal-individwi li kienu qed jirċievu t-taħlita ta' Victrelis ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin kellhom għadd ta' newtrofili ta' $< 0.5 \times 10^9/L$ (newtopenija ta' Grad 4) meta mqabbla ma' 4% tal-individwi li kienu qed jirċievu peginterferon alfa-2b u ribavirin.

Użu flimkien ma' peginterferon alfa-2a ara s-sezzjoni speċifika f'seazzjoni 4.

Plejlits

L-għadd tal-plejlits kien aktar baxx f'pazjenti li kienu f'fergħat li kien fihom Victrelis (3%) meta mqabbel ma' individwi li kienu qed jirċievu peginterferon alfa-2b u ribavirin biss (1%). Fiż-żewġ fergħat ta' kura, pazjenti b'ċirrozi kellhom riskju akbar li jkollhom tromboċitopenija ta' Grad 3-4 meta mqabbla ma' pazjenti mingħajr ċirrozi.

Riżultati ohra tal-laboratorju

Iż-żieda ta' Victrelis ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin kienet assoċjata ma' aktar każijiet ta' zieda tal-uric acid, trigliceridi u kolesterol totali meta mqabbel ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin biss.

Pazjenti ko-infettati bl-HIV

Il-profil tas-sigurtà ta' Victrelis f'pazjenti ko-infettati bl-HCV/HIV-1 (n=64) kien b'mod ġenerali simili għall-profil tas-sigurtà f'pazjenti infettati biss bl-HCV.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Doża ta' 3,600 mg kuljum ittiehdu minn voluntiera f'saħħithom għal 5 ijiem mingħajr sintomi ta' effetti ħziena.

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'Victrelis. Kura ta' doża eċċessiva b'Victrelis għandha tikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' support, inkluż il-monitoraġġ għas-sinjali tal-hajja, u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

F'individwi kkurati b'boceprevir, ir-rispons għal interferon (iddefinit bħala tnaqqis ta' $\geq 1\text{-log}_{10}$ fit-tagħbija virali fil-Ġimgha ta' Kura 4) kien assoċjat ma' inqas RAVs li setghu jitkejlu, b'6% ta' dawn l-individwi li kellhom RAVs meta mqabbla ma' 41% tal-individwi bi tnaqqis ta' $< 1\text{-log}_{10}$ fit-tagħbija virali fil-Ġimgha ta' Kura 4 (jirrispondu għal interferon b'mod dgħajjef).

F'individwi kkurati b'boceprevir li ma kisbux SVR u b'kampjuni ta' wara l-linja bażi analizzati għal RAVs, rispons għal interferon kien assoċjat mal-kejl ta' inqas RAVs, b'31% ta' dawn l-individwi li nstab li kellhom RAVs wara l-linja bażi meta mqabbla ma' 69% tal-individwi bi tnaqqis ta' $< 1\text{-log}_{10}$ fit-tagħbija virali fil-Ġimgha ta' Kura 4.

RAVs instabu fi 8% tal-pazjenti fil-linja bażi skont is-sekwenzar tal-popolazzjoni. Globalment, il-preżenza ta' RAVs fil-linja bażi ma dehrx li kellha assoċjazzjoni notevoli mar-rispons għall-kura f'individwi li kienu qed jirċievu tahlita ta' boceprevir ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin.

Madankollu, fost pazjenti li wrew rispons dgħajjef għal interferon għal peginterferon alfa-2b/ribavirin waqt il-perijodu ta' kura ta' introduzzjoni ta' 4 ġimghat, l-effikaċja ta' boceprevir denota imnaqqsa f'dawk li kellhom varjanti V36M, T54S, V55A jew R155K osservati fil-linja bażi. Individwi b'dawn il-varjanti fil-linja bażi u rispons imnaqqas għal peginterferon alfa-2b/ribavirin irrisprezentaw madwar 1% tan-numru totali ta' individwi ikkurati b'boceprevir.

Analizi li segwiet individwi kkurati b'boceprevir li ma kisbux SVR minn l-popolazzjoni tal-virus li jinstab fin-natura żdiedet u maż-żmien il-varjanti rezistenti għal boceprevir ma setghux jitkejlu wara li ntemmet il-kura b'boceprevir. Minn 314-il individwu li ma kinux kura qabel u li kienu kura qabel li ma kisbux SVR minn studji ta' Fażi 2/3 (P03523, P03659, P05216 u P05101) u li fihom feġġu varjanti rezistenti għal boceprevir waqt il-kura, 73% (228/314) tal-individwi ma kienx fadlilhom RAVs li setghu jitkejlu fil-postijiet assoċjati ma' rezistenza għal boceprevir permezz ta' sekwenzar tal-popolazzjoni fi żmien 3 snin wara t-terapija. Fost il-varjanti, 91% ta' V36M, 98% ta' T54A, 71% ta' T54S, 78% ta' V55A, 76% ta' R155K, 92% ta' A156S, 96% ta' I/V170A, 77% ta' R155K+T54S u 95% ta' R155K+V36M ma setghux jitkejlu permezz ta' sekwenzar tal-popolazzjoni. Iż-żmien medjan għar-RAVs kollha biex jaslu f'punt fejn ma jkunux jistgħu jitkejlu kien ta' 1.11-il sena.

Fost it-314-il individwu, 230 kienu infettati bil-ġenotip 1a ta' HCV u 84 kienu infettati bil-ġenotip 1b ta' HCV. Sebghin fil-mija (70%) (162/230) tal-individwi bil-ġenotip 1a ma kienx għad fadlilhom RAVs li setghu jitkejlu fil-postijiet assoċjati ma' rezistenza għal boceprevir permezz ta' sekwenzar tal-popolazzjoni. Iż-żmien medjan għar-RAVs kollha biex jaslu f'punt fejn ma jkunux jistgħu jitkejlu kien ta' 1.17-il sena għall-ġenotip 1a. Iż-żminijiet medjana għall-aktar varjanti rilevanti rezistenti għal boceprevir osservati f'pazjenti bil-ġenotip 1a ($>10\%$) biex jaslu f'punt fejn ma jkunux jistgħu jitkejlu kienu kif ġej: R155K+V36M, 0.69 sena; V36M, 0.89 snin; R155K+T54S, 1.05 snin; R155K, 1.08 snin; u T54S, 1.14-il sena. Meta mqabbel ma' dan, 79% (66/84) tal-individwi bil-ġenotip 1b ma kienx għad fadlilhom RAVs li setghu jitkejlu fil-postijiet assoċjati ma' rezistenza għal boceprevir permezz ta' sekwenzar tal-popolazzjoni. Iż-żmien medjan għar-RAVs kollha biex jaslu f'punt fejn ma jkunux jistgħu jitkejlu kien ta' 1.04 snin għall-ġenotip 1b. Iż-żminijiet medjana għall-aktar varjanti rilevanti rezistenti għal boceprevir osservati f'pazjenti bil-ġenotip 1b ($>10\%$) biex jaslu f'punt fejn ma jkunux jistgħu jitkejlu kienu kif ġej: I/V170A, 0.46 sena; T54A, 0.47 sena; V55A, 0.83 sena; A156S, 0.89 sena; u T54S, 1.11-il sena.

Analizi ta' dejta minn studju fuq perijodu twil ta' żmien li għadu għaddej li qed isegwi l-individwi minn dawn l-istudji ta' Fażi III li ma kisbux SVR eżaminat il-persistenza ta' RAVs. Waqt il-perijodu ta' 6-14-il xahar ta' wara l-kura, il-biċċa l-kbira tal-individwi (68%-94%) kellhom RAVs li ma baqgħux jistgħu jiġu mkejla minn sekwenzar tal-popolazzjoni.

Effikaċja

L-effikaċja ta' Victrelis bħala kura għal infezzjoni kronika bl-epatite C tal-ġenotip 1 giet stmata fi studji kliniċi tal-Fażi III f'madwar 1,500 individwu adult li ma kinux kura qabel (SPRINT-2) jew

li t-terapija li hađu qabel ma hađmitx fuqhom (RESPOND-2). Fiż-żewġ studji, iż-żieda ta' Victrelis mal-kura standard ta' bħalissa (peginterferon alfa u ribavirin) żiedet ir-rati ta' rispons viroloġiku miżmum (SVR) b'mod sinifikanti meta mqabbla mal-kura standard ta' bħalissa waħedha. Ta' min jinnota li analiżi retrospettiva li tgħaqqad id-dejta bejn iż-żewġ studji piviali wasslet għal rakkomandazzjoni ta' pożoloġija li hija differenti mill-iskeda studjata f'xi sottogruppi ta' pazjenti.

Pazjenti li ma kinux hađu kura qabel

SPRINT-2 (P05216) kien studju każwali, double blinded, ikkontrollat bi placebo li qabbel żewġ skedi terapewtiċi ta' kura ta' Victrelis 800 mg mill-hlaq tliet darbiet kuljum flimkien ma' PR [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/gimgha taht il-ġilda u doża ta' ribavirin ibbażata fuq il-piż (600-1,400 mg/jum mill-hlaq maqsuma f'darbtejn kuljum)] ma' PR waħdu f'individwi adulti li kellhom infezzjoni kronika bl-epatite C ikkawżata minn HCV tal-ġenotip 1 b'livelli ta' RNA ta' HCV li setgħu jitkejlu u li ma kinux hađu kura qabel b'interferon alfa. L-individwi kienu magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1 f'żewġ koorti (Grupp 1 N=938/mhux Suwed u Grupp 2/Suwed N=159) u maqsuma fi klassijiet skont il-ġenotip ta' HCV (1a jew 1b) u skont it-tagħbija virali tal-RNA ta' HCV ($\leq 400,000$ IU/mL vs. $> 400,000$ IU/mL) għal wiehed mit-tliet ferġat ta' kura:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin għal 48 gimgha (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin għal 4 gimghat segwit minn Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum + peginterferon alfa-2b + ribavirin għal 24 gimgha. L-individwi imbagħad tkomplew fuq skedi differenti ta' kura bbażati fuq Terapija Gwidata min-Rispons (Victrelis-RGT) tal-Gimgha ta' Kura (TW) 8. Il-pazjenti kollha f'din il-ferġa ta' kura kienu ristretti għal 24 gimgha ta' kura b'Victrelis.
 - Individwi b'RNA ta' HCV li ma setgħetx titkejjel fi TW 8 (irrispondew malajr) u li kellhom ukoll RNA ta' HCV li ma setgħetx titkejjel sa TW 24 waqqfu l-kura u fil-vista ta' TW 28 bdew jiġu segwiti.
 - Individwi b'RNA ta' HCV li setgħet titkejjel fi TW 8 jew kwalunkwe gimgha ta' kura sussegwenti iżda sussegwentement kellhom RNA ta' HCV li ma setgħetx titkejjel fi TW 24 (irrispondew tard) inqalbu b'mod blindfolded għal placebo fil-vista ta' TW 28 u komplew it-terapija b'peginterferon alfa-2b + ribavirin għal 20 gimgha oħra, għal tul ta' żmien ta' kura totali ta' 48 gimgha.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin għal erba' gimghat segwit minn Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum + peginterferon alfa-2b + ribavirin għal 44 gimgha (Victrelis-PR48).

L-individwi kollha b'RNA ta' HCV fil-plażma li setgħet titkejjel fi TW 24 twaqqfithom il-kura. Rispons Viroloġiku Miżmum għall-kura (SVR) kien iddefinit bħala RNA ta' HCV fil-plażma li ma setgħetx titkejjel¹ f'gimgha 24 meta l-individwi jiġu segwiti.

Iż-żieda ta' Victrelis ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin żiedet ir-rati ta' SVR b'mod sinifikanti meta mqabbla ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin biss fil-grupp imħallat (63% sa 66% fil-ferġat li fihom Victrelis vs. 38% fil-kontroll PR48) għal individwi magħżula b'mod każwali li rċievew mill-inqas doża waħda ta' kwalunkwe waħda mill-medicini tal-istudju (popolazzjoni tas-Sett Shih ta' Analizi) u raqqset it-tul ta' żmien ta' terapija għal 28 gimgha għal dawk li rrispondew malajr (ara Tabella 4). Analizi sekondarja ta' individwi li rċievew mill-inqas doża waħda ta' Victrelis jew placebo wara l-perijodu ta' introduzzjoni ta' erba' gimghat b'peginterferon alfa-2b u ribavirin (Popolazzjoni Intenzjoni li Tikkura Mmodifikata) uriet rati ta' SVR fil-grupp imħallat ta' 67% sa 68% fil-ferġat li kien fihom Victrelis vs. 40% fil-kontroll PR48.

¹ Fi provi kliniċi, l-RNA ta' HCV fil-plażma tkejjlet b'assaġġ Roche COBAS Taqman b'limitu ta' kejl ta' 9.3 IU/mL u b'limitu ta' kwantifikazzjoni ta' 25 IU/mL.

Tabella 4
Rispons Viroloġiku Miżmum (SVR)^{*}, Tmien il-Kura (EOT) u Rati ta' Irkadar[†] għal pazjenti li ma kinux hađu kura qabel

Koorti	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
L-individwi kollha[§]	n=368	n=366	n=363
SVR[‡] % (n/N)	63 (233/368)	66 (242/366)	38 (137/363)
95% CI	(58.4, 68.2)	(61.3, 71.0)	(32.8, 42.7)
EOT (RNA ta' HCV ma tistax titkejjel) % (n/N) 95% CI	71 (261/368) (66.3, 75.6)	76 (277/366) (71.3, 80.1)	53 (191/363) (47.5, 57.8)
Irkadar [†] % (n/N)	9 (24/257)	9 (24/265)	22 (39/176)
95% CI	(5.8, 12.9)	(5.6, 12.5)	(16.0, 28.3)
[*] Is-Sett Shih ta' Analizi (FAS) kien jikkonsisti fl-individwi magħżula b'mod każwali kollha (N=1,097) li rċewew mill-inqas doża waħda ta' kwalunkwe mediċina tal-istudju (peginterferon alfa-2b, ribavirin, jew Victrelis). L-età medja tal-individwi magħżula b'mod każwali kienet ta' 49.1 sena. Id-distribuzzjoni tar-razza tal-individwi kienet kif ġej: 82% Bojod, 14% Suwed, 2% Asjatiċi, 1% tahlita ta' razez, 1% Indjani Amerikani jew Indigeni tal-Alaska. Id-distribuzzjoni tal-individwi skont is-sess kienet 60% irġiel u 40% nisa. [†] Ir-Rata ta' irkadar kienet il-proporzjon ta' individwi b'RNA ta' HCV li ma setgħetx titkejjel fi Tmien il-Kura (EOT) u RNA ta' HCV li setgħet titkejjel fi Tmien il-Perijodu ta' fejn ġew Segwiti (EOF) fost individwi li kellhom RNA ta' HCV li ma setgħetx titkejjel f'EOT u li ma kellhomx dejta nieqsa fl-EOF. [‡] SVR: definit bħala HCV-RNA tal-plasma mhux rivelabbli¹ fil-Gimgha tal-Follow-up (FW) 24. Li kieku jkun disponibbli valuri tal-HCV-RNA wara Gimgha 24, jintuża l-ahhar valur disponibbli fil-perijodu ta' wara Gimgha 24. Jekk m'hemmx valuri bhal dawn, jintuża minflok il-valur ta' FW 12. Ir-rati ta' SVR affrontat b'mod ta' "nieqes=ma hadimx" kienu kważi identiċi għal dawk fit-tabella: 37% għal Kontroll; 62% għal Victrelis-RGT, 65% għal Victrelis-PR48. [§] In-numru ta' individwi b'ċirrozi huwa limitat (fejn 40 individwu kienu kkurati b'Victrelis minn total ta' 53 individwu).			

Rispons għal interferon (definit bħala naqqis ta' $\geq 1\text{-log}_{10}$ fit-tagħbija virali fi TW 4) kien ibassar l-SVR. F'individwi li wrew rispons għal interferon sa TW 4, kura bit-tahlita ta' Victrelis ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin wasslet għal rati ta' SVR ta' 79-81%, mqabbla ma' 51% f'individwi ikkurati b'kura standard. F'individwi bi naqqis ta' $< 1\text{-log}_{10}$ fit-tagħbija fi TW 4 (rispons dgħajfef għal interferon), kura bit-tahlita ta' Victrelis ma' peginterferon alfa-2b u ribavirin wasslet għal rati ta' SVR ta' 28-38%, rispettivament, meta mqabbla ma' 4% f'individwi kkurati b'kura standard.

Rispons Viroloġiku Miżmum (SVR) f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija simili sa' gimgha 28

Tabella 5 turi rispons viroloġiku miżmum għall-kull ferġha ta' kura f'pazjenti li ma kienux hađu kura qabel u li rrispondew malajr u f'dawk li kellhom rispons ittardjat u li rċievw terapija simili sal-gimgha ta' kura 28. Sebgha u hamsin fil-mija (208/368) tal-individwi fil-ferġha ta' Victrelis-RGT u 56% (204/366) tal-individwi fil-ferġha ta' Victrelis-PR48 kellhom RNA ta' HCV li ma setgħetx titkejjel f'TW 8 meta mqabbla ma' 17% (60/363) tal-individwi fil-ferġha PR.

¹ Fi provi kliniċi, l-RNA ta' HCV fil-plażma tkejjel b'assagg Roche COBAS Taqman b'limitu ta' kejl ta' 9.3 IU/mL u limitu ta' kwantifikazzjoni ta' 25 IU/mL.

Tabella 5

Rispons Viroloġiku Miżmum (SVR), Tmiem il-Kura (EOT) u Irkadar f'pazjenti li ma kienux ikkurati qabel (Pazjenti li kellhom Rispons Bikri u Ttardjat)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Punt ta' stima tad-differenza (Victrelis-PR48 imnaqqas minn Victrelis-RGT) [95% CI]
Pazjenti li kellhom rispons Bikri (N=323)			
SVR %, (n/N)	96.3 (156/162)	96.3 (155/161)	0.0 [-4.1, 4.1]
EOT %, (n/N)	100.0 (162/162)	98.8 (159/161)	-
Irkadar %, (n/N)	3.1 (5/161)	1.3 (2/157)	
Pazjenti li kellhom rispons ittardjat (N=141)			
SVR %, (n/N)	66.2 (45/68)	75.3 (55/73)	-9.2 [-24.4, 6.3]
EOT %, (n/N)	76.5 (52/68)	90.4 (66/73)	-
Irkadar %, (n/N)	13.5 (7/52)	14.1 (9/64)	-

Bhala miżura konservattiva minhabba l-limitazzjonijiet tad-dejta, f'pazjenti li qatt ma hadu kura qabel-pazjenti li kellhom rispons ittardjat, it-tul tat-terapija bi tliet mediċini huwa rrakkomandat li jitwal għal 32 ġimgha meta mqabbel mat-tul ta' kura ttestjat ta' 24 ġimgha ta' terapija bi tliet mediċini, għal tul ta' kura totali ta' 48 ġimgha.

Pazjenti ko-infettati bl-HIV

P05411 kien studju double-blind, randomizzat ta' fażi II, ikkontrollat bil-plaċebo li qabbel Victrelis 800 mg b'mod orali tliet darbiet kuljum f'kombinazzjoni ma' PR [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/ġimgha mogħti taht il-ġilda u deżagġ ibbażat fuq il-piż ma' ribavirin (600-1,400 mg/jum b'mod orali)] ma' PR wahdu f'individwi ko-infettati bl-HIV u l-ġenotip 1 tal-HCV li ma kinux ingħataw kura qabel għal infezzjoni kronika tal-HCV. Il-pazjenti ngħataw PR għal 4 ġimghat segwiti minn 44 ġimgha ta' Victrelis jew plaċebo ma' PR. Il-pazjenti kienu fuq kors ta' kura antiretrovirali bil-mard tal-HIV stabbli (viral load tal-HIV-1 ta' < 50 kopja/mL u għadd ta' CD4 ta' ≥ 200 ċellola/µL). Il-maġġoranza tal-individwi (87%; 85/98) kienu qed jiehdu inibitur protease (PI) tal-HIV imsahħaħ b'ritonavir flimkien ma' nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) tal-HIV. L-aktar PI komuni tal-HIV li ttiehed kien atazanavir segwit minn lopinavir u darunavir. L-individwi kienu randomizzati fi proporzjon ta' 2:1 u stratifikati fuq il-baži ta' ċirrozi/fibrozi u HCV-RNA fil-linja baži (< 800,000 IU/mL vs. ≥ 800,000 IU/mL).

Ir-rata ta' SVR kienet ta' 62.5% (40/64) fil-pazjenti li ngħataw Victrelis f'kombinazzjoni ma' PR u 29.4% (10/34) fil-pazjenti li ngħataw PR wahdu (ara Tabella 6).

L-in-numru limitat ta' pazjenti ko-infettati li ma kisbux SVR u li għalihom ma sarx sekwenzjar tal-popolazzjoni, il-prevalenza ta' RAVs ta' wara l-linja baži kienet aktar għolja minn dik f'individwi mono-infettati fl-istudju SPRINT-2.

Tabella 6

Rispons Viroloġiku Miżmum (SVR)*, Tmien tal-Kura (EOT) u Rati ta' Irkadar tal-HCV[†] f'pazjenti ko-infettati bl-HIV li ma kinux hađu kura qabel

	Victrelis-PR48	PR48
SVR[‡] % (n/N)	62.5% (40/64)	29.4% (10/34)
EOT % (n/N)	65.6% (42/64)	29.4% (10/34)
Relapse % (n/N)	4.8% (2/42)	10% (1/10)

* Is-Sett Shih ta' Analizi (FAS) kien jikkonsisti mill-individwi randomizzati kollha (N=98) li rċevew mill-anqas doża wahda ta' xi mediċina tal-istudju (peginterferon alfa-2b, ribavirin, jew Victrelis). L-eżet medja tal-individwi randomizzati kienet ta' 43.6 snin. Id-distribuzzjoni tar-razz tal-individwi kienet kif ġej: 82% Bojod, 18% Mhux Bojod, 14% Suwed, 3% Asjatiċi, u 1% Multirazzjali. Id-distribuzzjoni tal-individwi skont is-sess kienet ta' 69% irġiel u 31% nisa. L-istudju inkluda 5 individwi b'ċirrozi u 4 kienu fil-grupp li hađu Victrelis.

[†] Ir-Rata ta' Irkadar tal-HCV kienet il-proporzjon ta' individwi b'RNA tal-HCV li ma setgħetx titkejjel fi Tmien il-Kura (EOT) u RNA tal-HCV li setgħetx titkejjel fi Tmien il-Perjodu ta' Segwitu (EOF) fost individwi li kellhom RNA tal-HCV li ma setgħetx titkejjel fl-EOT u li ma kellhomx dejta nieqsa fl-EOF data.

[‡] SVR: definita bħala RNA tal-HCV fil-plażma li ma setgħetx titkejjel¹ fil-Ġimgha ta' Segwitu (FW) 24. L-aħhar valur disponibbli kien fil-perjodu fi u wara FW 24. Jekk m'hemiex tali valur, intuża minflok il-valur ta' FW 12.

Pazjenti li ma hadmitx fuqhom terapija li hađu qabel: persuni li qabel kellhom rispons parzjali u dawk li irkadew wara li hađu terapija b'interferon u ribavirin

RESPOND-2 (P05101) kien studju każwali, double-blinded, bi grupp parallell li qabbel żewġ skedi terapewtiċi ta' Victrelis 800 mg mill-halq tliet darbiet kuljum flimkien ma' PR [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/ġimgha taħt il-ġilda u doża ta' ribavirin skont il-piż (600 – 1,400 mg BID) mill-halq maqsuma f'darbtejn kuljum] imqabbel ma' PR biss f'individwi adulti li kellhom infezzjoni kronika bl-epatite C ikkawżata minn HCV tal-ġenotip 1 li rċevew rispons għal interferon (storikament iddefinit bħala tnaqqis ta' $\geq 2 \log_{10}$ fit-tagħbija virali tal-RNA ta' HCV sa Ġimgha 12 jew RNA ta' HCV li ma tistax titkejjel fit-tmien ta' kura li nġat qabel, segwit b'RNA ta' HCV li setgħetx titkejjel fil-plażma) u li kura li hađu qabel b'peginterferon alfa u ribavirin ma hadmitx fuqhom. Dawk li ma rrispondew assolutament xejn (storikament iddefinit bħala tnaqqis ta' $< 2 \log_{10}$ fit-tagħbija virali tal-RNA ta' HCV sa Ġimgha 12 għal kura li tkun inġat qabel) twarrbu mill-istudju. L-individwi kienu magħżula b'mod każwali u proporzjon ta' 1:2:2 u maqsuma fi klassijiet skont ir-rispons tagħhom għall-iskeda li kkwalifikaw għaliha qabel (dawk li irkadew vs. dawk b'rispons parzjali) u skont is-sottotip ta' HCV (1a vs. 1b) għal wieħed minn dawn il-fergħat ta' kura li ġejjin:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin għal 48 ġimgha (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin għal 4 ġimghat segwit minn Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum + peginterferon alfa-2b + ribavirin għal 32 ġimgha. L-individwi mbagħad tkomplew fuq skedi differenti ta' kura bbażati fuq terapija ggwidata mir-rispons (Victrelis-RGT) ta' TW 8. Il-pazjenti kollha f'din il-fergħa ta' kura kienu ristretti għal 32 ġimgha ta' Victrelis.
 - Individwi b'RNA ta' HCV li ma setgħetx titkejjel fi TW 8 (rrispondew malajr) u TW 12 temmew it-terapija fil-vista ta' TW 36.
 - Individwi b'RNA ta' HCV li setgħetx titkejjel fi TW 8 iżda sussegwentement ma setgħetx titkejjel fi TW 12 (irrispondew tard) inqalbu b'mod blindfolded għal placebo fil-vista ta' TW 36 u komplew kura b'peginterferon alfa-2b + ribavirin għal 12-il ġimgha ohra, għal tul ta' żmien totali ta' kura ta' 48 ġimgha.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin għal erba' ġimghat segwit minn Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum + peginterferon alfa-2b + ribavirin għal 44 ġimgha (Victrelis-PR48).

¹ Fi provi kliniċi, l-RNA ta' HCV fil-plażma tkejjel b'assagg kwantitattiv tal-PCR b'limitu ta' kejl ta' 9.3 IU/mL u limitu ta' kwantifikazzjoni ta' 25 IU/mL.

L-individwi kollha b'RNA ta' HCV li setgħet titkejjel fil-plażma fi TW 12 twaqqfu milli jkomplu l-kura. Rispons Viroloġiku Miżmum għall-kura (SVR) kien iddefinit bħala RNA ta' HCV fil-plażma li ma tistax titkejjel¹ f'FW 24.

Iż-żieda ta' Victrelis mat-terapija ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin ziedet ir-rati ta' SVR b'mod sinifikanti meta mqabbla ma' terapija b'peginterferon alfa-2b u ribavirin biss (59% sa 66% fil-fergħat li kien fihom Victrelis vs. 21% fil-kontroll PR48) għal individwi randomised li rċewew mill-inqas doża waħda ta' kwalunkwe waħda mill-medicini tal-istudju (popolazzjoni tas-Sett Shih ta' Analizi) u naqqset it-tul ta' żmien ta' kura għal 36 ġimgħa għal hafna minn dawk li qabel il-kura ma kinitx hadmet fuqhom (ara Tabella 7). Analizi sekondarja ta' individwi li rċewew mill-inqas doża waħda ta' Victrelis jew placebo wara l-perijodu ta' introduzzjoni ta' erba' ġimgħat b'peginterferon alfa-2b u ribavirin (Popolazzjoni Intenzjoni li Tikkura Mmodifikata) uriet rati ta' SVR ta' 61% sa 67% fil-fergħat li kien fihom Victrelis meta mqabbla ma' 22% fil-kontroll PR48.

Il-kisba ta' SVR kienet assoċjata mar-rispons tal-individwu għat-terapija b'peginterferon alfa-2b u ribavirin, kemm jekk iddefinita permezz ta' klassifikazzjoni tar-rispons għall-kura li ngħatat qabel, kif ukoll permezz ta' tnaqqis fl-RNA ta' HCV fi TW 4 (ara Tabella 7). Ir-rispons fi TW 4 kien ibassar ahjar l-SVR meta mqabbel ma' rispons għall-kura li ngħatat qabel u halla li jiġi determinat ir-rispons tal-individwu waqt li kien fuq kura b'interferon.

Tabella 7
Rispons Viroloġiku Miżmum (SVR)*, Tmiem il-Kura (EOT) u Rati ta' Irkadar għal pazjenti li t-terapija li hadu qabel ma kinitx hadmet fuqhom**

			Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
L-individwi kollha [§]		SVR ^{††} % (n/N)	59 (95/162)	66 (107/161)	21 (17/80)
		95% CI	(51.5, 66.2)	(59.2, 73.8)	(12.3, 30.2)
		EOT % (n/N)	70 (114/162)	77 (124/161)	31 (25/80)
		95% CI	(63.3, 77.4)	(70.5, 83.5)	(21.1, 41.4)
		Irkadar ^{**} % (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	32 (8/25)
		95% CI	(8.6, 22.0)	(5.9, 17.3)	(17.3, 50.3)
Rispons għall-Kura ta' Qabel	Pazjenti li Qabel Kellhom Rispons Parzjali ^{***}	SVR ^{††} % (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		EOT % (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Irkadar ^{**} % (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Pazjenti li Irkadeu Qabel [†]	SVR ^{††} % (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		EOT % (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Irkadar ^{**} % (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)

¹ Fi provi klinici, l-RNA ta' HCV fil-plażma tkejjel b'assaġġ kwantitattiv tal-PCR b'limitu ta' kejl ta' 9.3 IU/mL u limitu ta' kwantifikazzjoni ta' 25 IU/mL.

			Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
Rispons ghall-Kura ta' Introduzzjoni (Tnaqqis fil- Viral Load)	tnaqqis < 1-log₁₀	SVR ^{††} %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Irkadar ^{††} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	tnaqqis ≥ 1-log₁₀	SVR ^{††} %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		EOT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Irkadar ^{††} %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

*Is-Sett Shih ta' Analizi (FAS) kien jikkonsisti fl-individwi magħżula b'mod każwali kollha (N=403) li rċewew mill-inqas doża wahda ta' kwalunkwe mediċina tal-istudju (peginterferon alfa-2b, ribavirin, jew Victrelis). L-età medja tal-individwi magħżula b'mod każwali kienet ta' 52.7 snin. Id-distribuzzjoni tar-razza tal-individwi kienet kif ġej: 85% Bojod, 12% Suwed, 1% Asjatiċi, < 1% tahlita ta' razez, < 1% Indigeni tal-Hawajj jew minn Gżejjer Ohrajn tal-Paċifiku. Id-distribuzzjoni tal-individwi skont is-sess kienet 67% irġiel u 33% nisa.

** Ir-Rata ta' irkadar kienet il-proporzjon ta' individwi b'RNA ta' HCV li ma setgħetx titkejjel fi Tmiem il-Kura (EOT) u RNA ta' HCV li setgħet titkejjel fi Tmiem il-Perijodu fejn ġew Segwiti (EOF) fost individwi li kellhom RNA ta' HCV li ma setgħetx titkejjel f'EOT u li ma kellhomx dejta nieqsa fl-EOF.

*** Persuna li Qabel Kellha Rispons Parzjali għall-Kura = individwu li ma kisibx SVR wara mill-inqas 12-il ġimgha ta' kura li ngħatat qabel b'peginterferon alfa u ribavirin, iżda wera tnaqqis ta' $\geq 2 \log_{10}$ fl-RNA ta' HCV sa Ġimgha 12 u kellu HCV-RNA rilevabbli fit-Tmiem tal-Kura (EOT).

† Persuna li qabel kienet Irkadiet = individwu li ma kisibx SVR wara mill-inqas 12-il ġimgha ta' kura li ngħatat qabel b'peginterferon alfa u ribavirin, iżda kellu RNA ta' HCV li ma setgħetx titkejjel fi tmiem il-kura.

†† Hdx-il individwu kellhom stima nieqsa ta' TW 4 (RNA ta' HCV) u ma ġewx inklużi fir-rizultati ta' rispons b'Kura ta' Introduzzjoni.

†† SVR: definit bħala HCV-RNA tal-plasma mhux rivelabbli¹ fil-Ġimgha ta' Segwitu (FW) 24. Jekk kien hemm valuri ohrajn tal-HCV-RNA disponibbli wara Ġimgha 24, intuża l-ahħar valur disponibbli fil-perijodu ta' wara Ġimgha 24. Jekk ma hemmx valuri bħal dawn fi u wara FW24, intuża minflok il-valur ta' FW 12. Ir-rati ta' SVR affronat b'mod ta' "nieqes=ma hadimx" kienu 17/80 [21.3%] għal PR48, 94/162 [58.0%] għal Victrelis-RGT, 106/161 [65.8%] għal Victrelis-PR48.

§ In-numru ta' individwi b'infirzi nuwa limitat (fejn 39 individwu kienu kkurati b'Victrelis minn total ta' 49 individwu).

Rispons Viroloġiku Miżmum (SVR) f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija simili sa ġimgha 36

Tabella 8 tuqas rispons viroloġiku miżmum għal kull ferġha ta' kura f'pazjenti li ma hadmitx fuqhom kura li ngħatat qabel li kellhom rispons bikri u dawk li kellhom rispons ittardjat li rċewew terapija simili sa ġimgha 36.

¹ Fi provi kliniċi, l-RNA ta' HCV fil-plażma tkejjel b'assagg Roche COBAS Taqman b'limitu ta' kejl ta' 9.3 IU/mL u limitu ta' kwantifikazzjoni ta' 25 IU/mL.

Tabella 8
Rispons Viroloġiku Miżmum (SVR), Tmiem il-Kura (EOT) u Irkadar f'pazjenti li ma hadmitx fuqhom terapija li ngħataw qabel (rispons bikri u ttardjat)

	Victrelis- RGT	Victrelis- PR48	Punt ta' stima tad-differenza (Victrelis-PR48 imnaqqas minn Victrelis-RGT) [95% CI]
Pazjenti li kellhom rispons bikri (N=144)			
SVR %, (n/N)	88.7 (63/71)	97.3 (71/73)	-8.5 [-16.8, -1.3]
EOT %, (n/N)	98.6 (70/71)	98.6 (72/73)	-
Irkadar %, (n/N)	10.1 (7/69)	0 (0/71)	-
Pazjenti li kellhom rispons ittardjat (N=75)			
SVR %, (n/N)	80 (28/35)	72.5 (29/40)	7.5 [-11.7, 26.7]
EOT %, (n/N)	97.1 (34/35)	92.5 (37/40)	-
Irkadar %, (n/N)	17.6 (6/34)	19.4 (7/36)	-

Bħala miżura konservattiva, minhabba l-limitazzjonijiet tad-dejta, f'pazjenti li kellhom esperjenza tal-kura u li kellhom rispons malajr, it-tul totali tal-kura huwa rrakkomandat li jkun imtawwal għal-48 ġimgħa meta mqabbla ma' tul ta' kura totali ta' 36 ġimgħa (ezaminat RGT ezaminat), b'fażi ta' 12-il ġimgħa konsolidata b'peginterferon ribavirin wara tmiem it-terapija bi tliet mediċini f'ġimgħa 36.

Studju b'peginterferon alfa-2a fuq pazjenti li għandhom esperjenza tal-kura ta' riżultati konsistenti meta mqabbel mal-istudju P05101 (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li ma hadmitx fuqhom it-terapija li ngħataw qabel: pazjenti li qabel ma rrispondew assolutament xejn, pazjenti b'rispons parzjali u pazjenti li rkadew wara terapija b'interferon u ribavirin

PROVIDE (P05514) kien studju *open label*, b'fergħa waħda ta' Victrelis 800 mg li ttiehed mill-halq tliet darbiet kuljum flimkien ma' PR [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/ġimgħa taħt il-ġilda u doża ta' ribavirin (600 – 1,400 mg BID) skont il-piż, mill-halq, maqsuma f'darbtejn kuljum] f'individwi adulti b'infezzjoni kronika tal-epatite C (HCV) ta' ġenotip 1 li ma kisbux SVR waqt li kienu fil-fergħat ta' kontroll ta' PR fl-istudji preċedenti ta' Fażi 2 u 3 ta' terapija kkombinata b'Victrelis. Individwi li dahhlu fl-istudju PROVIDE fi żmien ġimgħatejn wara l-aħħar doża ta' PR fl-istudju originali rċievew Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum + PR għal 44 ġimgħa. Individwi li ma setgħux jidhlu f'dan l-istudju fi żmien ġimgħatejn irċievew PR għal 4 ġimgħat segwit minn Victrelis 800 mg tliet darbiet kuljum + PR għal 44 ġimgħa.

L-individwi inkludew 62% (104/168) ta' ġenotip 1a u 38% (63/168) ta' ġenotip 1b. Ghaxra fil-mija tal-individwi (17/168) kienu ċirrotiċi, inkluż 3 (6%) li qabel ma rrispondew assolutament xejn, 2 (7%) li qabel kienu rkadew u 12 (14%) li qabel kellhom rispons parzjali.

Ir-rati ta' SVR għal individwi li ngħataw mill-inqas doża waħda ta' xi waħda mill-mediċini tal-istudju (popolazzjoni b'Intenzjoni li tigi Kkurata) huma murija fit-Tabella 9. Ir-rati ta' SVR għal dawk li ngħataw mill-inqas doża waħda ta' Victrelis (i.e. minbarra l-pazjenti li waqfu waqt il-perjodu ta' introduzzjoni ta' PR) huma 41% għal dawk li ma rrispondew assolutament xejn, 67% għal dawk li rrispondew b'mod parzjali u 96% għal dawk li rkadew.

Tabella 9

Rispons Virologiku Sostnut (SVR)*, Tmiem tal-Kura (EOT) u Rati Rikaduta** għal individwi li l-kura preċedenti li kienu hađu ma kinitx irnexxiet

	Individwi li ma wiegħbu assolutament xejn*** fl-istudju ewlieni (52)	Individwi li kellhom rispons parzjali**** fl-istudju ewlieni (85)	Individwi li rkadew† fl-istudju ewlieni (29)	Kollha (168)
SVR§ % (n/N)	38% (20/52)	67% (57/85)	93% (27/29)	63% (106/168)
EOT % (n/N)	44% (23/52)	82% (70/85)	97% (28/29)	73% (123/168)
Rikaduta** % (n/N)	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (13/119)

*Il-popolazzjoni b'Intenzjoni li tiġi Kkurata (ITT - *Intent-to-Treat*) għall-analiżi tal-SVR kienet tikkonsisti fl-individwi kollha (N=168) li ngħataw mill-inqas doża waħda ta' kwalunkwe medikament tal-istudju (peginterferon alfa-2b, ribavirin, jew Victrelis). Id-distribuzzjoni tar-razza tal-individwi kienet kif ġejja: 84% bojod, 13% Suwed, 2% Asjatiċi, u 1% oħrajn. Id-distribuzzjoni tas-sugġerimenti skont is-sess kienet 67% irġiel u 33% nisa.

** Ir-rata ta' irkadur kienet il-proporzjon ta' individwi b'RNA ta' HCV li kien f'it wisq biex jitkejjel fi Tmiem il-Kura (EOT - *End of Treatment*) u b'RNA ta' HCV li seta' jitkejjel fi Tmiem il-Perjodu fejn Ġew Segwiti (EOF - *End of Follow-up*) fost individwi li kellhom ammonti f'it wisq biex jitkejjlu f'EOT u ma kellhomx dejta nieqsa fl-EOF.

*** Individwu li ma kellux rispons: individwu li kellu inqas minn tnaqqis ta' fl-RNA ta' HCV 2-log₁₀ sal-ġimġha tal-kura 12 b'peginterferon alfa-2b u ribavirin.

**** Persuna b'Rispons Parzjali: individwu li ma kisibx SVR wara mill-inqas 12-il ġimġha ta' kura li ngħatat qabel b'peginterferon alfa u ribavirin, iżda wera tnaqqis ta' ≥ 2 log₁₀ fl-RNA ta' HCV sa Ġimġha 12 u kellu RNA ta' HCV rilevabbli fit-Tmiem tal-Kura (EOT).

† Individwu li Rkada: individwu li naqas li jilhaq SVR wara mill-inqas 12-il ġimġha ta' kura preċedenti b'peginterferon alfa-2b u ribavirin, iżda kienet RNA ta' HCV fit-tmiem tal-kura.

§ SVR: definit b'hal RNA ta' HCV li kienet f'it wisq biex titkejjel¹ fil-plażma fil-Ġimġha ta' Segwitu (FW) 24. Jekk kien hemm valuri tal-HCV-RNA disponibbli wara Ġimġha 24, intuża l-aħhar valur disponibbli fil-perjodu wara FW 24. Jekk valuri b'hal dawn ma kinux disponibbli fi u wara FW 24, intuża l-valur ta' FW 12 minflok.

Dejta fit-tul dwar l-effikaċja

Studju ta' segwitu ta' 3 snin ta' individwi li kisbu SVR b'reġimen abbaži ta' Victrelis wera li > 99% (693/696) tal-pazjenti żamnew l-SVR tagħhom (l-ebda rikaduta) matul il-perjodu ta' segwitu disponibbli (tul medjan ta' 3.4 snin).

Analiżi farmakogenomika esploratorja ta' IL28B fl-istudji ta' fażi 3 ta' Victrelis

Varjant ġenetiku qrib il-ġene li tenkowdja interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, bidla minn C għal T) jgħin b'hekk biex jibbassar ir-rispons għal peginterferon alfa-2b/ribavirin. *IL28B* rs12979860 kien ġenotip ta' 653 minn 1,048 (62%) individwu fi SPRINT-2 (mhux ikkurati qabel) u 259 minn 394 (66%) individwu f'RESPONS-2 (ma hadmitx fuqhom kura li ngħataw qabel) [ara sezzjoni 5.1 għad-deskrizzjonijiet tal-provi kliniċi]. Ir-riżultati ta' din l-analiżi retrospettiva ta' sottogruppi għandhom jittqiesu b'kawtela minhabba d-daqs żgħir tal-kampjun u d-differenzi li jista' jkun hemm fil-popolazzjoni tas-sotto studju meta mqabbel mal-popolazzjoni globali tal-prova.

Il-grad tal-valur miżjud taż-żieda ta' Victrelis ma' terapija b'żewġ medikamenti f'pazjenti C/C tiddependi fuq il-probabbiltà li jinkiseb SVR b'terapija b'żewġ medikamenti biss. F'pazjenti C/C li kienu qed jirċievu t-tliet medikamenti 89% ta' dawk li ma kinux hađu kura qabel kellhom RNA ta' HCV li ma setgħetx

¹ Fi provi kliniċi, l-RNA ta' HCV fil-plażma tkejjel permezz ta' analiżi Roche COBAS Taqman b'limitu ta' kejl ta' 9.3 IU/mL u limitu ta' kwantifikazzjoni ta' 25 IU/mL.

titkejjel fil-ġimgha ta' kura 8 u kienu eliġibbli għal terapija li ddum inqas meta mqabbla ma' 52% ta' daww li ma kienux hađu kura qabel li ma kienux C/C .

Tabella 10

Rati ta' Rispons Viroloġiku Miżmum (SVR) skont il-ġenotip *IL28B* rs12979860

Studju kliniku	Ġenotip <i>IL28B</i> <i>rs12979860</i>	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (individwi li ma kienux ikkurati qabel)	C/C	78 (50/64)	82 (63/77)	80 (44/55)
	C/T	28 (33/116)	65 (67/103)	71 (82/115)
	T/T	27 (10/37)	55 (23/42)	59 (26/44)
RESPOND-2 (individwi li ma' hadmitx fuqhom kura li hađu qabel)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	75 (43/66)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (13/18)

*Jekk jogħġbok ara sezzjoni 5.1 deskrezzjonijiet tal-prova klinika għall-kull ferġha ta' kura

Jekk rispons viroloġiku bikri waqt il-kura u/jew il-ġenotip *IL28B* jistgħu jidentifikaw b' mod affidabbli daww il-pazjenti li x'aktarx ma jksebux benefiċċju sinifikanti b'boceprevir (rati ta' SVR oġhla jew kura li ddum inqas) aktar minn terapija b'żewġ mediċini għadu qed jiġi investigat bhalissa.

L-użu ta' tnaqqis fid-doża ta' ribavirin versus erythropoietin fl-immaniġġjar ta' anemija f'individwi li ma kienux ikkurati qabel

Sar studju każwali, b'ferġha parallela, open-label (N06086) biex iqabbel żewġ strateġiji għall-immaniġġjar tal-anemija (l-użu ta' erythropoietin versus tnaqqis fid-doża ta' ribavirin) f'687 individwu inkluż 60 pazjent ċirrotiku b'infekzjoni ta' CHC tal-ġenotip 1 li ma kienux ikkurati qabel u li saru anemiċi waqt terapija bi 800 mg ta' Victrelis mill-halq tliet darbiet kuljum flimkien ma' PR [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/ġimgha taht il-ġilda u ribavirin skont il-piż (600 – 1,400 mg BID) mill-halq maqsum f' darbtejn kuljum].

Jekk il-koncentrazzjonijiet tal-emoglobina fis-serum komplew jinżlu sa ≤ 8.5 g/dL, l-individwi setgħu jiġu kkurati b'interventi addizzjonali għall-anemija, inkluż l-użu ta' erythropoietin jew tnaqqis fid-doża ta' ribavirin.

Ir-rati ta' SVR f'individwi li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu tnaqqis fid-doża ta' ribavirin u f'individwi li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu erythropoietin kienu komparabbli.

Tabella 11

Rispons Virologiku Miżmum (SVR - Sustained Virologic Response)* u Rati ta' Irkadar† għall-użu ta' tnaqqis fid-doża ta' ribavirin versus erythropoietin fl-immaniġġjar ta' anemija f'individwi li ma kinux ikkurati qabel

	Individwi li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu tnaqqis fid-doża ta' ribavirin (N=249)	Individwi li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu erythropoietin (N=251)
SVR‡ % (n/N)	71.5% (178/249)	70.9% (178/251)
Irkadar % (n/N)	9.7% (19/196)	9.6% (19/197)

* Is-Sett Shih ta' Analizi (FAS - Full Analysis Set) kien jikkonsisti fl-individwi kollha li saru anemici (emoglobina tas-serum madwar ≤ 10 g/dL fi żmien il-perjodu ta' kura) u ntgħażlu b'mod każwali biex jew jużaw tnaqqis fid-doża ta' ribavirin jew inkella erythropoietin (N=500). L-età medja tal-individwi magħżula b'mod każwali kienet ta' 49 sena. Id-distribuzzjoni tar-razza tal-individwi kienet kif ġej: 77% Bojod, 19% Suwed, u 4% oħrajn. Id-distribuzzjoni tal-individwi skont is-sess kienet 37% rġiel u 63% nisa.

† Ir-rata ta' irkadar kienet il-proporzjon ta' individwi b'RNA ta' HCV li kien ftit wisq biex jitkejjel fi Tmiem il-Kura (EOT - End of Treatment) u b'RNA ta' HCV li seta' jitkejjel fi Tmiem il-Perjodu fejn Ġew Segwiti (EOF - End of Follow-up) fost individwi li kellhom ammonti rut wisq biex jitkejjlu f'EOT u ma kellhomx dejta nieqsa fl-EOF.

‡ SVR: definit bħala RNA ta' HCV li kienet ftit wisq biex titkejjel¹ fil-plażma fil-Ġimgha ta' Segwitu (FW) 24. Jekk kien hemm valuri tal-HCV-RNA disponibbli wara Ġimgha 24, intuża l-aħhar valur disponibbli fil-perjodu wara FW 24. Jekk ma kienx hemm valuri bħal dawn disponibbli fi jew wara FW24, intuża l-valur ta' FW 12 minflok. Ir-rati ta' SVR (SVR) bil-metodu "nieqes=falliment") kienu jixxiebhu ma' daww fit-tabella: 69.9% (174/249) għal individwi li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu tnaqqis fid-doża ta' ribavirin; 68.5% (172/251) għal individwi li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu erythropoietin.

Kien hemm 77 individwu li rċeview ≥ 5 stadji ta' tnaqqis fid-doża ta' ribavirin għall-immaniġġjar tal-anemija. Għall-biċċa l-kbira ta' dawn l-individwi (n=54), l-aktar doża baxxa ta' ribavirin li hadu għal mill-inqas 14-il jum kienet ta' ≥ 600 mg/jum. Numru limitat ta' individwi (n=12) hadu ≤ 200 mg/jum ta' ribavirin għal mill-inqas 14-il jum.

Ir-rata ta' twaqqif tal-kura minhabba anemija kienet ta' 2% (5/249) f'individwi li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu tnaqqis fid-doża ta' ribavirin u ta' 2% (6/251) f'individwi li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu erythropoietin. Ir-rata ta' trasfużjoni kienet ta' 4% (10/249) f'individwi li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu tnaqqis fid-doża ta' ribavirin u ta' 2% (5/251) f'individwi li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu erythropoietin.

L-użu ta' sustanzi li jstimulaw l-eritropoesi kien assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi inkluż embolizmu fil-pulmun, infart mijokardijaku akut, incident ċerebrovaskulari, u trombozi fil-veni tal-fond.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Victrelis f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fl-epatite C virali kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

¹ Fi provi kliniċi, l-RNA ta' HCV fil-plażma tkejjel permezz ta' analizi Roche COBAS Taqman b'limitu ta' kejl ta' 9.3 IU/mL u limitu ta' kwantifikazzjoni ta' 25 IU/mL.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Boceprevir wara ghoti mill-halq kien assorbit b' T_{max} medjan ta' saghtejn. L-AUC, is- C_{max} u s- C_{min} fl-istat fiss $\dot{z}$ diedu b' mod inqas minn fi proporzjon mad-do $\dot{z}$ a u l-esponimenti individwali trikkbu b' mod sostanzjali bi 800 mg u 1,200 mg, li jissu $\dot{g}$ gerixxu tnaqqis fl-assorbiment b' do $\dot{z}$ i oghla. Ftit li xejn ikun hemm akkumulazzjoni u l-istat farmakokinetiku fiss jinkiseb wara madwar jum wiehed ta' ghoti ta' do $\dot{z}$ i tliet darbiet kuljum.

F'individwi b' sahhithom li r $\acute{e}$ view 800 mg tliet darbiet kuljum biss, l-esponiment għall-medicina boceprevir kien ikkaratterizzat minn AUC(τ) ta' 6,147 ng.siegħa/mL, C_{max} ta' 1,913 ng/mL, u C_{min} ta' 90 ng/mL. Riżultati farmakokinetiċi kienu jixxiebu bejn individwi b' sahhithom u individwi infettati b' HCV.

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' Victrelis ma gietx studjata.

L-effetti tal-ikel fuq l-assorbiment mill-halq

Victrelis għandu jingħata mal-ikel. L-ikel tejjeb l-esponiment għal boceprevir b'sa 60% bid-do $\dot{z}$ a ta' 800 mg tliet darbiet kuljum meta ngħata ma' ikla imqabbel ma' meta ngħata li stat ta' sawm. Il-bijodisponibbiltà ta' boceprevir ma tiddependix mit-tip ta' ikel (e $\dot{z}$., b' kontenut għoli vs. kontenut baxx ta' xaham) jew jekk jittehidx 5 minuti qabel l-ikel, mal-ikel jew wara li wiehed jispiċċa jiekol.

Distribuzzjoni

Boceprevir għandu volum medju ta' distribuzzjoni u jidher (Vd/F) ta' madwar 772 l fl-istat fiss. Irbit mal-proteini tal-plażma fil-bnedmin huwa ta' madwar 75% wara do $\dot{z}$ a wahda ta' Victrelis 800 mg. Boceprevir jingħata bħala tahlita kwazi ndaqsa ta' $\dot{z}$ ew $\dot{g}$ dijasterjomeri li fil-plażma jinbidlu malajr wiehed fl-iehor. Fi stat fiss, il-proporzjon ta' esponiment għa $\dot{z}$ - $\dot{z}$ ew $\dot{g}$ dijasterjomeri huwa ta' madwar 2:1, bid-dijasterjomeru predominanti attiv b' mod farmakolo $\dot{g}$ iku.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li boceprevir primarjament jgħaddi minn metabolizmu permezz tar-rotta medjata minn aldo-ketoreductase (AKR) u jsir metaboliti mnaqqsa minn ketone li mhumiex attivi kontra HCV. Wara do $\dot{z}$ a wahda ta' 800 mg mill-halq ta' boceprevir 14 C, l-aktar metaboliti abbondanti li jiċċirkolaw kienet tahlita diasterjomerika ta' metaboliti mnaqqsa minn ketone b' esponiment medju ta' madwar 4 darbiet aktar minn dak ta' boceprevir. Boceprevir jgħaddi wkoll, fi grad inqas, minn metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP3A4/5.

Eliminazzjoni

Boceprevir jitneħħa mill-plażma b' half-life medja ($t_{1/2}$) ta' madwar 3.4 sigħat. Boceprevir għandu tneħħija medja totali mill- $\dot{g}$ isem (CL/F) ta' madwar 161 l/siegħa. Wara ghoti ta' do $\dot{z}$ a wahda ta' 800 mg mill-halq ta' boceprevir 14 C, madwar 79% u 9% tad-do $\dot{z}$ a tneħħiet mal-ippurgar u mal-awrina, rispettivament, b' madwar 8% u 3% tad-do $\dot{z}$ a tal-karbonju radjutikkettat li ngħatat kienet eliminata bħala boceprevir fl-ippurgar u l-awrina. Id-dejta turi li boceprevir jitneħħa primarjament mill-fwied.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Fi studju ta' pazjenti bi gradi varji ta' indeboliment kroniku stabbli tal-fwied (hafif, moderat u qawwi), ma nstabu l-ebda differenzi sinifikanti b' mod kliniku fil-parametri farmakokinetiċi, u ma

huwa rrakkomandat l-ebda agġustament fid-doża. Għal aktar informazzjoni dwar l-użu ta' Victrelis f'pazjenti b'mard tal-fwied avanzat, ara sezzjoni 4.4.

Indeboliment tal-kliwi

Ma kienu osservati l-ebda differenzi sinifikanti b'mod kliniku fil-parametri farmakokinetiċi bejn pazjenti b'mard tal-kliwi tal-aħħar fażi (ESRD) u individwi b'saħħithom. Boceprevir ma jitneħhiex bid-djalisi. Ma huwa meħtieġ l-ebda agġustament fid-doża f'dawn il-pazjenti u f'pazjenti bi kwalukwe grad ta' indeboliment tal-kliwi.

Sess

Fl-istudji ta' Fażi III, ma kienu osservati l-ebda differenzi farmakokinetiċi marbuta mas-sess f'pazjenti adulti.

Razza

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni għal Victrelis uriet li r-razza ma kellha l-ebda effett li jidher fuq l-esponiment.

Età

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni għal Victrelis uriet li l-età ma kellha l-ebda effett li jidher fuq l-esponiment.

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

Fi studju *in vitro* fuq fibri Purkinje tal-klieb, boceprevir tawwal it-tliet tal-*action potential* b'dipendenza tal-frekwenza riversata; ir-rilevanza klinika tibqa dubjuża.

Fi studji dwar tossiċità minn dozi ripetuti boceprevir wera deġenerazzjoni tat-testikoli fil-firien b'esponimenti sistemiċi inqas minn daww bid-doża terapewtika rrakkomandata fil-bnedmin. Dan mhuwiex osservat fil-ġrieden jew fix-xadini.

Boceprevir ma kienx ġenotossiku f'sensjela ta' analizi *in vitro* jew *in vivo*, li kienu jinkludu analizi ta' mutazzjoni fil-ġeni tal-batterji, tal-limfoċiti tad-demem periferali uman u tal-mikronukleju tal-ġurdien.

Fi studji ta' sentejn dwar ir-riskju ta' kanċer, ma kien osservat l-ebda riskju ta' kanċer, iżda kien hemm zieda fl-inċidenza ta' adenomi epatoċellulari fil-ġrieden, li ma kienetx statistikament sinifikanti, b'esponimenti sistemiċi ta' 5.7 drabi oghla minn daww fil-bnedmin bid-doża terapewtika rrakkomandata. L-ebda kanceroma jew adenoma ma kienu osservati fil-firien. It-tumuri epatoċellulari huma kkunsidrati li huma kkawżati minhabba induzzjoni ta' enzimi u għalhekk mhumiex rilevanti għall-bnedmin.

Boceprevir, materjal miksub mill-medicina ntwerew li jigu ttrasferiti fil-halib ta' firien li jkun qed iredgħu. Esponiment għal boceprevir fi trabi umani li qed jitreddgħu huwa stmat li huwa inqas minn 1% tad-dożi.

Fil-firien, boceprevir induċa effetti reversibbli fuq il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju f'firien femminili b'esponimenti ta' 1.2 drabi aktar mill-esponiment uman bid-doża terapewtika rrakkomandata. Tnaqqis fil-fertilità kien osservat ukoll fil-firien maskili, wisq probabbli bħala konsegwenza ta' deġenerazzjoni tat-testikoli (l-ebda deġenerazzjoni tat-testikoli ma kienet osservata fil-ġrieden jew fix-xadini). Boceprevir intwera li m'għandux potenzjal li jikkawża ħsara lill-embriju jew li huwa teratoġeniku kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek b'livelli ta' dozi li kienu tossiċi għall-omm.

Dejta miksuba minn firien ġovanili tindika li l-profil farmakokinetiku ta' boceprevir jista' jkun differenti minn dak ta' firien adulti, possibbilment minhabba n-nuqqas ta' maturità ta' xi passaġġi metabolici. M'hemmx dejta klinika dwar l-esponiment pedjatriku (ara sezzjoni 4.2).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula:

Sodium lauryl sulfate
Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Pre-gelatinized starch
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula:

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide ahmar (E172)

Linka hamra tal-istampar fiha:

Shellac
Iron oxide ahmar (E172)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Hażna mill-ispizjar

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Hażna mill-pazjent

- Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) sakemm jiskadi.

JEW

- Ahżen barra mill-frigġ f'temperatura ta' 30°C jew inqas għal perijodu ta' mhux aktar minn 3 xhur sakemm jiskadi. Wara dan il-perijodu, il-prodott mediċinali għandu jintrema.

Ahżen fil-folja originali sabiex tipproteġi mill-umdità.

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

Folji trasparenti magħmula minn polychlorotrifluoroethylene/PVC/aluminju li fihom 4 kapsuli ibsin f'kull hofra tal-folja. Kull hofra tal-folja tingħalaq b'sigill bis-shana b'għatu li jitqaxxar imqegħda f'konfigurazzjoni ta' 3 hofor f'kull folja u ppakkjati

Daqsijiet tal-pakkett: kartuna ta' 84 kapsula iebsa u multipack li fih 336 (4 pakketti ta' 84) kapsula iebsa.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/704/001
EU/1/11/704/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Lulju 2011
Data tal-ahhar tiġdid: 18 ta' Frar 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

S-P Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

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

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal- Karatteristiki tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) preżenta skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

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

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

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

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija jiktbu riċetti jew jużaw Victrelis jingħataw pakkett edukattiv għall-professjonisti fil-qasam mediku li jkun fih dan li ġej meta l-prodott jitqiegħed fis-suq:

- Il-Materjali Edukattivi għat-Tabib (PEM - *Physician Educational Materials*)
- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (shih)
- Il-Fuljett ta' Tagħrif tal-Pazjent

Il-PEM għandu jkollu dawn l-elementi kruċjali:

- Informazzjoni dettaljata dwar ir-riskju ta' disturbi ematoloġiċi (l-aktar anemija) assoċjati ma' Victrelis, li tikkonsisti f'deskrizzjoni tal-fatti tad-disturbi ematoloġiċi f'dak li għandu x'jaqasm ma' frekwenza u kemm idumu biex jibdwu u x'inhuma s-sintomi kliniċi

Prodott medikinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETTA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra bil-Kaxxa ċ-Celesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Victrelis 200 mg kapsuli ibsin
boceprevir

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

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg boceprevir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Multipack: 336 (4 pakketti b'84) kapsula iebsa
84 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA



Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Timbuttax il-kapsula minn ġol-folja.
Hu mal-ikel.
Hu 3 darbiet kuljum; filghodu, wara nofsinhar u filghaxija.

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**Hażna mill-ispizjar**

Ahżen fi friġġ.

Hażna mill-pazjent

- Ahżen fi friġġ sakemm jiskadi.

JEW

- Ahżen barra mill-friġġ f' temperatura ta' 30°C jew inqas għal perijodu ta' mhux aktar minn 3 xhur sakemm jiskadi.

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tipproteġi mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/704/001 336 kapsula iebsa
EU/1/11/704/002 84 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Victrelis

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC:

SN:

NN:

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' ġewwa mingħajr il-Kaxxa ċ-Celesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Victrelis 200 mg kapsuli ibsin
boceprevir

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

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg boceprevir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 kapsula iebsa. Jagħmel parti minn pakkett b'ħafna, ma jistax jinbiegħ separatament

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Timbuttax il-kapsula minn ġol-folja.
Aqra l-fuljett ta' tegħrif qabel l-użu.

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

Żom m 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

- Ahżen fi friġġ sakemm jiskadi.

JEW

- Ahżen barra mill-friġġ f' temperatura ta' 30°C jew inqas għal perijodu ta' mhux aktar minn 3 xhur sakemm jiskadi.

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tipproteġi mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/704/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Victrelis

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

Mhux applikabbli.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Victrelis 200 mg kapsuli ibsin
boceprevir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN



Iftah hawn

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Victrelis 200 mg kapsuli ibsin boceprevir

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

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha 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'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Victrelis u għalxiex jintuża

X'inhu Victrelis

Victrelis fih is-sustanza attiva msejha boceprevir li tghin biex tikkumbatti l-infezzjoni tal-epatite C billi twaqqaf il-virus milli jimmultiplika. Victrelis għandu dejjem jintuża flimkien ma' żewġ medicini oħra. Dawn jissejhu peginterferon alfa u ribavirin. Victrelis m'għandux jintuża waħdu.

Għalxiex jintuża Victrelis

Victrelis, flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin, jintuża għall-infezzjoni kronika bil-virus tal-epatite C fl-adulti (msejha wkoll infezzjoni b'HCV).

Victrelis jista' jintuża f'adulti li qatt ma ħadu kura għall-infezzjoni ta' HCV jew li qabel użaw medicini imsejha 'interferons' u 'interferons pegilati'.

Kif jahdem Victrelis

Victrelis jinibixxi r-replikazzjoni diretta tal-virus u b'dan il-mod jikkontribwixxi biex ibaxxi l-ammont ta' virus tal-epatite C fil-ġisem tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Victrelis

Tinix Victrelis flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin jekk inti:

- **allergiku** għal boceprevir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- **tqila**
- għandek kundizzjoni msejha 'epatite awtoimmuni'
- qed tiehu bepridil, pimozone, lurasidone, midazolam mill-ħalq, triazolam mill-ħalq, simvastatin, lovastatin, alfuzosin, silodosin, medicini tat-tip ergot (bħal ma huma dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine jew methylergonovine), lumefantrine, halofantrine, quetiapine jew impedituri ta' tyrosine kinase.

Tihux Victrelis jekk xi wahda minn ta' fuq tapplika ghalik. Jekk ghandek xi dubju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu Victrelis.

Ftakar: Jekk joghgbok aqra wkoll is-sezzjoni "Tużax" tal-Fuljetti ta' Taghrif ta' peginterferon alfa u ta' ribavirin qabel ma tibda tiehu Victrelis.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu l-medicina tieghek jekk inti:

- qatt kellek problema fid-demm bhal **anemija** (meta ma jkollokx bizzejjed ċelluli ħomor tad-demm f'saħħithom, li jgħorru l-ossiġnu madwar ġismek)
- qatt kellek problema fid-demm bhal newtopenija (nuqqas ta' ċertu tip ta' ċelluli bojod tad-demm). Newtopenija taffettwa l-ħila tal-ġisem biex jikkumbatti l-infezzjonijiet
- qatt kellek problema fid-demm bhal panċitopenija (kombinazzjoni ta' għadd baxx ta' plejtlis, ta' ċelluli tad-demm ħomor u bojod)
- għandek infezzjoni infezzjoni attwali jew preċedenti bil-virus tal-epatite B, peress li t-tabib tieghek jista' jkun jixtieq jimmonitorjak aktar mill-qrib
- għandek indeboliment tal-fwied
- għandek problema oħra fil-fwied minbarra infezzjoni bl-epatite C
- għandek l-**HIV** (virus tal-immunodeficijenza umana) jew qatt kellek xi problema oħra bis-sistema immuni tieghek
- irċevejt trapjant ta' organu fil-passat
- għandek epatite C mhux ta' ġenotip 1
- kont pazjent li ma ħadmitx fuqek kura b'inibitur ta' protease ta' HIV
- għandek jew xi ħadd mill-familjari tieghek għandu qalbu ta' b' mod irregolari, speċjalment kondizzjoni li tissejjah "titwil tal-QT"
- għandek potassium fid-demm baxx (ipokaliemja).

Jekk xi wahda minn ta' fuq tapplika ghalik (jew jekk għandek xi dubju), kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu Victrelis.

F'każijiet fejn Victrelis ittiehed flimkien ma' ribavirin u peginterferon alpha, ġew irrappurtati reazzjonijiet allergiċi serji. Jekk joghgbok aqra "Effetti sekondarji possibbli" għal aktar informazzjoni.

Testijiet

It-tabib tieghek se jittestjalek fid-demm b' mod regolari. Dawn it-testijiet tad-demm isiru għal diversi raġunijiet:

- biex it-tabib tieghek jkun jaf jekk il-kura hijiex qed taħdem fuqek
- biex jgħinu lit-tabib tieghek jiddeċiedi għal kemm żmien se ddum tiġi kkurat b'Victrelis.
- biex jiċċekkja għal effetti sekondarji

Mediċini oħra u Victrelis

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini li inti ksibt mingħajr riċetta u mediċini tal-ħxejjex.

B' mod partikolari, tihux Victrelis jekk inti qed tiehu xi wahda mill-mediċini li ġejjin:

- alfuzosin u silodosin – jintużaw għall-kura ta' sintomi ta' prostata mkabbra
- bepridil – jintuża għal problemi tal-qalb
- pimizide jew lurasidone – jintuża għal problemi ta' saħħa mentali
- midazolam mill-ħalq jew triazolam mill-ħalq – sedattiv, mogħti mill-ħalq
- statins – simvastatin jew lovastatin
- mediċini tat-tip 'ergot', bhal ma huma dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine jew methylegonovine – jintużaw għall-emigranja u episodji ta' uġigh ta' ras frekwenti
- lumefantrine u halofantrine – mediċini kontra l-malarja
- quetiapine – użat għall-kura tal-iskizofrenja, ta' disturb bipolari u ta' disturb ta' dipressjoni maġġuri

- inibituri ta' tyrosine kinase – jintużaw bħala mediċini kontra l-kanċer

Tiħux Victrelis jekk qed tiehu xi wahda mill-mediċini t'hawn fuq. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Victrelis.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek ukoll jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn li ġejjin:

- mediċini għal kontroll tat-twelid - drospirenone
- indutturi ta' CYP3A4 (bħal mediċina antibijotika - rifampicina, mediċini kontra l-aċċessjonijiet - carbamazepine, phenobarbital, phenytoin)
- mediċini kontra l-arritmiji – amiodarone, quinidine
- mediċini kontra l-mikrobi – pentamidine
- xi newrolettici
- mediċini kontra l-moffa – ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- inibituri ta' non-nucleoside reverse transcriptase tal-HIV – efavirenz, etravirine
- inibituri tal-protease ta' HIV – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- sedattivi li jingħataw ġol-vina – benzodiazepines (eż., alprazolam, midazolam, triazolam)
- immunosoppressanti – tacrolimus, sirolimus, cyclosporine
- statins magħżula – atorvastatin jew pravastatin
- methadone
- terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni – mediċini bbażati fuq l-estrogeni
- mediċina użata biex tbaxxi l-pressjoni tad-demem - imblokkatur tal-kanali tal-kalċju (eż., amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, nisoldipine, verapamil)
- mediċina użata biex tikkura sintomi ta' prostata minfuha – tadalafil u tamsulosin
- warfarin u mediċini simili oħrajn imsejha antagonisti tal-vitamina K użati biex iraqqu d-demem. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn iżid il-frekwenza tat-testijiet tad-demem tiegħek biex jiċċekkja kemm id-demem tiegħek jista' jagħqad sew.

Tqala u treddigh

Tqala għandha tiġi evitata minhabba l-użu ta' Victrelis ma' ribavirin. Ribavirin jista' jagħmel ħsara kbira lit-tarbija fil-ġuf. Għalhekk, inti u is-sieħb/sieħba tiegħek għandkom tiehdu **prekawzjonijiet speċjali** fl-attività sesswali jekk hemm xi possibbiltà li sseħh it-tqala:

- jekk inti **mara** ta' età li tista' tohroġ tqila li qiegħda tiehu ribavirin: irid ikollok riżultat negattiv għat-test tat-tqala qabel il-kura, kull xahar waqt il-kura, u għal 4 xhur wara li titwaqqaf il-kura. Inti għandek tuża mezz ta' kontraċezzjoni effettiv fiż-żmien meta tkun qed tiehu ribavirin u għal 4 xhur wara li twaqqaf il-kura. Dan għandek tiddiskutih mat-tabib tiegħek.
- jekk inti **raġel** li qiegħed tiehu ribavirin: m'għandekx ikollok kuntatt sesswali ma' mara li tkun tqila sakemm ma **tużax kondom**. Dan inaqqas il-possibbiltà li ribavirin jithalla fil-ġisem tal-mara. Jekk is-sieħba tiegħek mhux tqila bħalissa, iżda hija ta' età li tista' tohroġ tqila, għandha tagħmel it-test tat-tqala kull xahar waqt il-kura u għal 7 xhur wara li tieqaf il-kura. Inti jew is-sieħba tiegħek għandkom tużaw mezz ta' kontraċezzjoni effettiv fiż-żmien meta tkun qed tiehu ribavirin u għal 7 xhur wara li twaqqaf il-kura. Dan għandek tiddiskutih mat-tabib tiegħek.

Muwa possibbli li boceprevir joħroġ mal-halib tal-mara. Jekk qed tredda', it-tabib tiegħek se jagħtik parir sabiex twaqqaf it-treddigh jew twaqqaf Victrelis waqt li tkun qed tredda.

Ftakar: Aqra wkoll is-sezzjoni "Tqala u treddigh" tal-Fuljetti ta' Tagħrif ta' peginterferon alfa u ribavirin qabel ma tibda tiehu Victrelis.

Victrelis ma jaffetwax il-hila tieghek li s-suq jew tuża għodda jew magni. Madankollu, it-terapija mhallta ta' Victrelis, peginterferon alfa u ribavirin tista' gġieghlek thossok għajjien, sturdut, tara kollox idur bik, tibdil fil-pressure tad-dem, konfuż jew tbat biex tara ċar. Jekk dan jiġri, issuqx u tużax għodda jew magni.

Victrelis fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tieghek qallek li inti ma tistax tittollera jew tiddigerixxi xi zokkrijiet (int ghandek intolleranza ghal xi zokkrijiet), bhal deficjenza ta' Lapp lactase, jew assorbiment hazin ta' glucose-galactose, kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib. Dejjem ghandek ta' cca r rufek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rrakkomandata ta' Victrelis hija ta' 4 kapsuli tliet darbiet kuljum (total ta' 12-il kapsula kuljum). Hu l-kapsuli filghodu, waranofsinhar u filghaxija ma' iklja jew iklja sififa. L-użu minghajr iklja jista' jikkomprometti serjament il-probabbiltà tas-suċċess tal-kura.

- Qaxxar billi tiġbed il-parti hierġa l-barra biex b’hekk tikref il kapsula – timbuttax il-kapsula minn ġol-folja peress li jekk timbotta l-kapsula minn ġol-folja tista’ tkisser il-kapsula.
- Hu din il-medicina mill-halq.
- Din il-medicina għandha tittiehed ma’ iklar normali jew iklar hafifa.
- Victrelis dejjem jittiehed flimkien ma’ peginterferon alfa u ribavirin.
- It-tul ta’ żmien tal-ġohti ta’ dawn il-medicini jiddependi fuq ir-rispons tiegħek u l-pjan ta’ kura.

Jekk tiegħu Victrelis aktar milli support

Jekk tiehu aktar Vittrelis mill-suppost, kellew tabib jew mur l-emergenza fi sptar l-aktar qrib tieghek minnufih.

- Jekk tinsa tiegħu doża u għad fadal aktar minn sagħtejn għad-doża li jmiss, hu d-doża li tkun insejt mal-iker. Imbagħad kompli hu l-kapsuli bhas-soltu.
- Madankollu, jekk ikun fadal inqas minn sagħtejn għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li tkun insejt tiegħu.
- Ma għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar x'għandek tagħmel, kellem lit-tabib tiegħek.

Ti qafx tiegħu Victrelis sakemm ma jgħidlikx tagħmel dan it-tabib tiegħek.
Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minhabba li l-kura tiegħek tista' ma taħdimx.

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarij, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarij li ġejjin jistgħu jiġru b'din il-medicina.

Waqqaf Victrelis u ara tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin – ghandu mnejn ikollok bżonn kura medika urġenti:

- tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', tisfir fis-sider, horriqija, hakk, nefha fil-wiċċ, l-ghajnejn, ix-xufftejn, l-ilsien jew il-grizmejn – dawn huma sinjali ta' reazzjoni allergika.

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

Ġenerali: uġigh ta' ras; tkexkix ta' bard, deni; dardir (nawsja); sintomi bhal tal-influwenza; thossok stordut, nuqqas ta' energija; ma tkunx tista' torqod; ma tantx ikollok aptit, telf ta' piz; qtugh ta' nifs

Halq, imnieher jew ġrizmejn: soghla; halq xott; toghma stramba

Ġilda u xaghar: ġilda xotta, hakk, raxx; ix-xaghar jaqa' jew jehfief

Ġogi u muskoli: dgħufija mhux tas-soltu; ġogi minfuhin, juġghu; uġigh fil-muskolu mhux ikkawżat minn eżerċizzju

Stonku u msaren: dijarea; rimettar

Mard mentali: thossok anzjuż/a; thoss diqa kbira jew li m'inti tajjeb/tajba għal xejn (depressjoni); thossok irritabbli, jkollok tensjoni jew irrikwitezza

Demm: għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demm (anemija), tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor tad-demm – is-sinjali jistghu jinkludu thossok għajjen/a, uġigh ta' ras, ikollok qtugh ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju; għadd baxx ta' newtrofili (newtropenja), numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm – is-sinjali jistghu jinkludu li tiehu aktar infezzjonijiet mis-soltu – inklud deni, tkexkix kbir ta' bard, ġrizmejn misluhin jew ulċeri fil-halq

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

Ġenerali: tregħid; hass hażin; tbatija biex tiehu n-nifs; thossok bil-ghatx; ma tkunx tista' torqod; ras ittektek bl-uġigh; thossok ma tiflahx b'mod ġenerali; thoss kollox idur bik

Għajnejn jew widnejn: għajnejn xotti; żarżar fil-widnejn; tibdiliet fil-vista

Halq, imnieher jew ġrizmejn: uġigh fil-halq, uġigh fis-sien; uġigh meta tibra'; l-imnieher jinfaraġ, imnieher imblukkat; tibdil fil-mod ta' kif jinxttammu l-affarijiet; partijiet misluhin u mqabbzin fil-halq; thossok bil-ghatx hafna b'halq xott jew ġilda xotta; nefha fil-glandola tat-tirojde, l-ghonq, jew il-laringi; glandola tat-tirojde tahdem bil-mod; selhiet jew nefha fil-halq, thoss hruq fl-ilsien; sensazzjoni ta' tensjoni jew imblukkar fl-imnieher, fil-haddejn u wara l-ghajnejn – xi kultant b'ras ittektek bl-uġigh, deni jew imnieher imblukkat (sinożite)

Ġilda u xaghar: ponot fix-xufftejn, tnemnim jew titrix fil-ġilda; tnaqqis fil-hass jew fis-sens tal-mess; raxx fil-ġilda, rqajja' ta' raxx fil-ġilda, ġilda hamra; raxx imqabbeż u aħmar fil-ġilda xi drabi bi nfafet minn il-bil-materja; ġilda hamra, shuna u sensittiva, xi drabi bid-deni u tkexkix ta' bard; zinda fl-gharaq; mard tal-ġilda bi rqajja' hoxnin ta' ġilda hamra – spiss bi qxur kulur il-fidda

Ġogi u muskoli: spażmu fil-muskoli; thossok għajjen, dgħufija fil-muskoli, thoss il-bard; uġigh fid-dahar, uġigh fl-ghonq, uġigh fid-dirghajn u r-riglejn

Stonku u msaren: uġigh fl-istonku u fil-parti ta' fuq tan-naħa tal-lemin tal-istonku jew tad-dahar; thoss hruq fl-istonku, stonku mqalleb; thossok minfuh, tifwiq

Aus: gass (uġigh ta' gass fl-istonku); murliti; tbatija biex tipporga (stitikezza)

Awrina: tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu

Sess: tnaqqis fl-aptit ta' sess; diffikultà biex tikseb jew iżzomm erezzjoni

Mard mentali: tibdil fil-burdata, thoss aġitazzjoni; telf tal-memorja, diffikultà biex tikkonċentra

Sider: tbatija biex tiehu n-nifs; skonfort fis-sider, uġigh fis-sider; thoss toqla fis-sider, bi tbatija biex tiehu n-nifs jew tharhir

Qalb u ċirkulazzjoni: qalb thabbat tgħagġel jew b'mod irregolari; pressjoni għolja jew baxxa

Demm: tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demm – is-sinjali jistghu jinkludu hruġ ta' demm jew tbengil aktar faċilment mis-soltu; livelli għoljin ta' zokkor (glucose) fid-demm; livelli għoljin ta' trigliceridi fid-demm; livelli għoljin ta' uric acid fid-demm; kombinazzjoni ta' għadd baxx

ta' plejtlits, ta' ċelloli tad-demmm homor u bojod (panċitopenija); tnaqqis kbir fl-ghadd ta' newtrofili (agranuloċitosi)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

Ġenerali: sturdament, artrite; tizzied it-tendenza ta' hruġ ta' demm; glandoli minfuħin fl-ghonq jew fl-abt jew fl-irqiq ta' bejn iż-zaqq u l-koxxa; uġiħ qawwi bi hruq jew donnu kkawżat b'xi strument bil-ponta; sensittività akbar għad-dawl, għall-hsejjes, għal dak li wiehed ihoss, jew l-ikel li jtieghem; dijabete

Għajnejn jew widnejn: għajn roża; uġiħ fl-ghajnejn; tittarrax; tbat biex tisma'; nefha madwar tebqet l-ghajnejn; zieda fid-dmugh; fluwidu jnixxi mill-widna jew mill-ghajnejn; madwar l-ghajnejn ma jinhassx normali, roqgħa hamra fl-abjad tal-ghajnejn; il-parti l-bajda tal-ghajnejn jew il-ġilda jisfaru

Halq, imnieher jew ġriżmejn: hanqa, ġriżmejn jew xufftejn xotti; hanek juġgħa jew jolroġ id-demmm minnu; sinna sensittiva jew uġiħ fis-sniem; ilsien minfuħ, b'kulur mhux tas-soltu jew ikollu feriti; nfafet fl-ilsien; uġiħ qawwi meta tibra'; uġiħ fis-sider qrib il-pulmun; uġiħ fis-sider imur għall-agħar meta tiehu nifs fil-fond; hruġ ta' bzieq mingħajr kontroll; glandola tat-tirojde taħdem b'mod mghaġġel

Ġilda u xagħar: horriqija; selha miftuħa; intolleranza għas-shana; wiċċ aħmar hafna; wiċċ pallidu; ġilda safra; raxx mid-dawl tax-xemx; ferita ma tfieq b'mod normali

Idejn jew saqajn jew dirghajn jew riġlejn: sensazzjoni ta' uġiħ, tinnit, tneimim jew tingiż; tagħqid tad-demmm ġo vina; thoss kesha fi driegħ jew riġel; infjanmarzjoni tweggħa' tal-ġogi komuni l-aktar fis-sieq (gotta)

Stonku u msaren: uġiħ fil-parti t'isfel tal-istonku; pankreatite

Awrina: uġiħ meta tghaddi l-awrina; thoss hruq jew tbat biex tghaddi l-awrina; tqum kemm-il darba matul il-lejl biex tghaddi l-awrina

Rektum jew anus: hakk fl-anus; ma tkunx tista' tipprova jew bidla fil-kulur tal-ippurgar; ippurgar aktar ta' spiss; hruġ ta' demm mill-anus

Sess: tinqabeż il-menstrwazzjoni (pirjid); menstrwazzjoni qawwija jew li tiehu fit-tul; hruġ ta' demm mill-utru (i.e., hruġ ta' demm li idur > 7 ijiem jew li jkun eċċessiv f'intervalli irregolari jew aktar frekwenti minn dawkk normali, hruġ ta' demm li jsehh f'nisa li kellhom il-menopawsa mill-inqas 6 xhur jew sena wara li jkunu waqfulhom iċ-ċikli)

Mard mentali: rabja; attitudni jew maġiba ostili; komportament ta' theddid; problemi ta' abbuż ta' sustanzi, imġieba mhux normali; sens ta' konfużjoni; hsibijiet ta' suwiċidju; f'daqqa wahda thoss biża kbir jew thossok arzjuż/a; thoss li qed tiġi ppersegwitata/a; tbatija biex issolvi l-problemi

Muskoli: uġiħ fl-oġġett, uġiħ lokali jew mifruq

Sider: pulmonite

Qalb jew ċirkulazzjoni: rata ta' taħbit tal-qalb mhux normali jew tghaġġel; mard tal-qalb ikkawżat minn fluss batut ta' demm fil-qalb

Demm: livell baxxi tal-potassium fid-demmm; livelli għoljin ta' calcium fid-demmm

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)

Ġenerali: tbatija biex tiehu n-nifs u tibra; tumor tat-tirojde; infezzjoni fid-demmm; nefha jew b'ċċi fl-organi tal-ġisem; marda li twassal għal zieda fil-paralizi tal-muskoli; mard fil-mohħ – sinjali jistgħu jinkludu uġiħ ta' ras u deni, paralizi ta' parti mill-ġisem, ebusija fl-ghonq jew sensittività għad-dawl

Għajnejn jew widnejn: uġiħ fil-widnejn

Ġilda u xagħar: ġilda tihmar; infezzjoni fil-ġilda kkawżata minn batterja

Stonku u msaren: problemi biex tiddigerixxi l-ikel; tirremetti d-demmm; rimettar, dijarea, u uġiħ qawwi fin-naħa l-leminija ta' fuq tal-istonku (addome)

Sess: tnaqqis fil-livelli tal-isperma

Mard mentali: tibdiliet fil-burdata; thoss li hajtek qisha qed tispiċċa; tara, thoss jew tisma' affarijiet li mhumiex veri (alluċinazzjonijiet); hsibijiet li toqtol lilek innifsek (suwiċidju), tipprova toqtol lilek innifsek; thoss ferh kbir (manija) imbagħad thoss diqa kbira jew li ma tiswa għal xejn

Sider: qtugħ ta' nifs meta timtedd; infezzjoni serja fil-pulmun bħal pulmonite; uġiġh qawwi fis-sider li jsir aghar meta tiehu n-nifs; uġiġh wara l-ghadma tas-sider li jista' jinfirx lejn l-ghonq u l-ispalla

Qalb jew ċirkulazzjoni: attakk ta' qalb; tieqaf tiehu n-nifs; tagħqid tad-demem f'riġel jew fi driegħ; tnaqqis fil-fluss tad-demem lejn partijiet mill-moħħ (eż., sturdament, tara doppju, jew dgħufija fiż-żewġ naħat tal-ġisem)

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli)

Gilda u xagħar: Raxx sever, li jista' jkun akkumpanjat minn deni, gheja, nefha fil-wieċ jew fil-glandoli limfatiċi, żieda ta' esinofili (tip ta' ċelluli bojod tad-demem), effetti fuq il-fwied, il-kliwi jew il-pulmun (reazzjoni magħrufa bħala DRESS); reazzjoni serja tal-gilda, inkluż infafet jew tqaxxir tal-gilda (reazzjoni msejha sindromu ta' Stevens-Johnson)

Kliwi: indeboliment renali (ġeneralment riversibbli wara li titlesta l-kura)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Victrelis

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja tal-fojl wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak il-xahar.

Hażna mill-ispizjar

Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Hażna mill-pazjent

- Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) sakemm tiskadi.
- JEW
- Aħzen barra mill-frigġ f'temperatura ta' 30°C jew inqas għal perijodu ta' mhux aktar minn 3 xhur sakemm tiskadi. Wara dan il-perijodu, il-prodott medicinali għandu jintrema.
- Aħzen fil-folja originali sabiex tiproteġi mill-umdità.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

Kif taħzen Victrelis

- Is-sustanza attiva hi boceprevir. Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' boceprevir.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, pre-gelatinized starch, magnesium stearate, iron oxide isfar (E 172), iron oxide aħmar (E 172), titanium dioxide (E171), gelatin, u shellac.

Kif jidher Victrelis u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ibsin għandhom għatu kannella jagħti fl-isfar bil-lowgo "MSD" stampat b'linka hamra u korp ofwajt b'"314" stampat b'linka hamra.

Folji li jitqaxxu li fihom 12-il kapsula iebsa (strixxa ta' folja ta' 3x4 kapsuli).

Daqsijiet tal-pakkett: kartuna ta' 84 kapsula iebsa u multipack li fih 336 (4 pakketti ta' 84) kapsula iebsa.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Ir-Renju Unit

Manifattur

S-P Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 03 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Dan il- uljet kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

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

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +42 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com