

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epclusa 400 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg sofosbuvir u 100 mg velpatasvir.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, roża, b'forma ta' djamant, b'daqs ta' 20 mm x 10 mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "7916" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epclusa hu indikat għall-kura ta' infezzjoni tal-virus tal-epatite Ċ kronika (HCV - chronic hepatitis C virus) fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura bi Epclusa għandha tinbeda u tiġi mmonitorjata minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'infezzjoni tal-HCV.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Epclusa hi ta' pillola waħda, meħuda oralment, darba kuljum mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

Tabella 1: Kura u tul rakkomandat għall-ġenotipi kollha tal-HCV

Popolazzjoni ta' pazjenti ^a	Kura u tul
Pazjenti bla ċirrozi u pazjenti b'ċirrozi kumpensata	Epclusa għal 12-il ġimgħa Iż-zieda ta' ribavirin tista' tiġi kkunsidrata għal pazjenti infettati b'ġenotip 3, b'ċirrozi kkumpensata (ara sezzjoni 5.1.)
Pazjenti b'ċirrozi dikumpensata	Epclusa + ribavirin għal 12-il ġimgħa

a. Tinkludi pazjenti infettati wkoll bil-virus tal-immunodefiċjenza umana (HIV) u pazjenti b'HCV rikorrenti wara trapjant tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Meta jintuza flimkien ma' ribavirin, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodott mediċinali li fih ribavirin.

Id-dożaġġ li ġej hu rakkomandat meta ribavirin jinqasam f'żewġ dozi ta' kuljum u jinghata mal-ikel:

Tabella 2: Gwida għad-dożaġġ ta' ribavirin meta jinghata flimkien ma' Epclusa lil pazjenti b'ċirrozi dikumpensata

Pazjent	Doża ta' Ribavirin
Ċirrozi ta' Klassi B Child-Pugh-Turcotte (CPT) qabel it-trapjant:	1,000 mg kuljum għal pazjenti li jiżnu < 75 kg u 1,200 mg għal daww li jiżnu ≥ 75 kg
Ċirrozi ta' Klassi C CPT qabel it-trapjant Wara t-trapjant Klassi B jew C CPT	Id-doża tal-bidu ta' 600 mg, li tista' tiġi ttitrata '1 fuq sa massimu ta' 1,000/1,200 mg (1,000 mg għal pazjenti li jiżnu < 75 kg u 1,200 mg għal pazjenti li jiżnu ≥ 75 kg) jekk tkun ittollerata tajjeb. Jekk id-doża tal-bidu ma tkunx ittollerata sew, id-doża għandha titnaqqas kif indikat klinikament abbażi tal-livelli tal-emoglobina.

Jekk ribavirin jintuża f'pazjenti b'ġenotip 3 infettati b'ċirrozi kumpensata (qabel jew wara t-trapjant), id-doża rakkomandata ta' ribavirin hi ta' 1,000/1,200 mg (1,000 mg għal pazjenti li jiżnu < 75 kg u 1,200 mg għal pazjenti li jiżnu ≥ 75 kg).

Għal modifiki fid-doża ta' ribavirin, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodott mediċinali li fih ribavirin.

Il-pazjenti għandhom jinghataw istruzzjonijiet li jekk isehh ir-rimettar sa 3 sigħat mid-dożaġġ, għandha tittiehed pillola addizzjonali ta' Epclusa. Jekk rimettar isehh iktar minn 3 sigħat wara dożaġġ, ma tkunx meħtieġa l-ebda doża addizzjonali ta' Epclusa (ara sezzjoni 5.1).

Jekk tinqabeż doża ta' Epclusa u din tkun fi żmien 18-il siegħa mill-hin normali li s-soltu tittiehed, il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex jieħdu l-pillola mill-iktar fis possibbli, imbagħad il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu. Jekk ikunu għaddew iktar minn 18-il siegħa, allura l-pazjenti għandhom jinghataw parir biex jistennew u jieħdu d-doża li jmiss ta' Epclusa fil-hin tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex ma jiddux doża doppja ta' Epclusa.

Pazjenti li fil-passat ma rnexxew fuq terapija b'kors li kien fih NS5A
Epclusa + ribavirin għal 24 ġimgha jistgħu jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Epclusa mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Epclusa ma ġietx evalwata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m²) jew b'mard tal-kliewi li jinsab fl-aħħar stadju (ESRD - end stage renal disease) li jkunu jeħtieġu l-emodijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Epclusa mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-fwied (Klassi CPT A, B, jew Ċ)(ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Epclusa ġew evalwati f'pazjenti b'ċirrozi CPT Klassi B, iżda mhux f'pazjenti b'ċirrozi CPT Klassi Ċ (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Epclusa fit-tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda dejtadisponibbli.

Metodu ta' kif ghandu jinghata

Għal użu orali.

Il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex jibilghu l-pillola shiha bi jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2). Minhabba t-toghma morra, huwa rakkomandat li l-pillola miksiya b'rita ma tintmagħadx u ma titfarrakx.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-użu ma' indutturi potenti ta' P-gp u indutturi potenti ta' CYP

Prodotti mediċinali li huma indutturi potenti ta' P-glikoproteina (P-gp) jew indutturi potenti taċ-ċitokrom P450 (CYP) (rifampicin, rifabutin, St. John's wort [Hypericum perforatum], carbamazepine, phenobarbital u phenytoin). L-għoti flimkien se jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir jew velpatasvir fil-plażma u jista' jirriżulta f'telf fl-effikaċja ta' Epclusa (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Epclusa ma għandux jinghata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom sofosbuvir.

Bradikardija severa u mblokkar tal-qalb

Każijiet ta' bradikardija severa u mblokkar tal-qalb ġew osservati meta sofosbuvir użat flimkien ma' antivirali ieħor li jaġixxi direttament (DAA, direct acting antiviral), jintuża ma' amiodarone fl-istess hin ma' mediċini oħrajn li jibaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb jew mingħajrhom. Il-mekkaniżmu mhux stabbilit.

L-użu fl-istess hin ta' amiodarone kien limitat permezz tal-iżvilupp kliniku ta' sofosbuvir flimkien ma' DAAs. Il-każijiet huma potenzjalment ta' theddida għall-ħajja, għalhekk amiodarone għandu jintuża biss f'pazjenti li jieħdu Epclusa meta kuri antiarritmiċi alternattivi oħrajn ma jkunux ittollerati jew huma kontraindikati.

Jekk tinhass il-htieġa ta' użu fl-istess hin ta' amiodarone, huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu ssorveljati mill-qrib meta jibdew Epclusa. Il-pazjenti li huma identifikati bħala li għandhom riskju għoli ta' bradiarritmija, għandhom jiġu ssorveljati b'mod kontinwu għal 48 siegħa f'ambjent kliniku xieraq.

Minhabba l-half-life twila ta' amiodarone, għandu jitwettaq ukoll monitoraġġ xieraq għall-pazjenti li jkunu waqqfu amiodarone fl-aħħar ftit xhur u li ser jibdew fuq Epclusa.

Il-pazjenti kollha li jirċievu Epclusa f'kombinazzjoni ma' amiodarone flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn li jibaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb jew mingħajrhom għandhom jiġu avżati wkoll dwar is-sintomi ta' bradikardija u l-imblokkar tal-qalb u għandhom jinghataw parir biex ifittxu parir mediku b'mod urġenti jekk jesperjenzawhom.

Pazjenti li kellhom terapija qabel li ma rnexxiex b'kors li jkun fih NS5A

M'hemmx dejta klinika li tappoġġja l-effikaċja ta' sofosbuvir/velpatasvir għall-kura ta' pazjenti li ma rnexxewx fil-kura b'kors li jkun fih inibitur ieħor ta' NS5A. Madankollu, fuq il-bażi tal-varjanti assoċjati mar-reżistenza (RAVs, resistance associated variants) ta' NS5A tipikament osservati f'pazjenti li ma rnexxewx fil-kura b'korsijiet oħrajn li fihom inibituri ta' NS5A, il-farmakoloġija *in vitro* ta' velpatasvir, u r-riżultati tal-kura b'sofosbuvir/velpatasvir f'pazjenti li qatt ma rċievu NS5A fil-passat b'NS5A RAVs fil-linja bażi li pparteċipaw fl-istudji ASTRAL, il-kura b'Epclusa + RBV għal 24 ġimgħa tista' titqies għall-pazjenti li ma rnexxewx fil-kura fuq kors li fih NS5A u li huma meqjusin f'riskju oġġla ta' progressjoni tal-marda klinika u li ma għandhomx għażliet ta' kuri alternattivi.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Epclusa mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. Is-sigurtà ta' Epclusa ma ġietx evalwata f'individwi b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) jew ESRD li tkun teħtieġ emodjalisi. Meta Epclusa jintuża flimkien ma' ribavirin, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin għal pazjenti bi tneħhija tal-kreatinina ta' < 50 mL/min (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ma' indutturi moderati ta' P-gp u indutturi moderati ta' CYP

Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati ta' P-gp jew indutturi moderati ta' CYP (eż. oxcarbazepine, modafinil jew efavirenz) jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' sofosbuvir jew velpatasvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Epclusa. L-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal dawn ma' Epclusa mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ma' ċerti korsijiet antiretrovirali tal-HIV

Epclusa ntwera li jżid l-esponiment għal tenofovir, speċjalment meta jintuża flimkien ma' kors tal-HIV li jkun fih tenofovir disoproxil fumarate u enhancer farmakokinetiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambitu ta' Epclusa u enhancer farmakokinetiku ma ġietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-ghoti flimkien ta' Epclusa mal-pillola kombinata ta' doża fissa, li fiha elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate jew tenofovir disoproxil fumarate mogħtija fl-istess hin ma' inibitur tal-protease tal-HIV imsahħaħ (eż. atazanavir jew darunavir), għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikulari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li jkunu qed jirċievu Epclusa fl-istess hin ma' elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate jew ma' tenofovir disoproxil fumarate u inibitur tal-protease tal-HIV imsahħaħ, għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, jew elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate għal rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ renali.

Użu f'pazjenti bid-dijabete

Pazjenti bid-dijabete jistgħu jesperjenzaw kontroll aħjar tal-glukożju, li potenzjalment jirriżulta f'ipoglicemija sintomatika, wara li tinbeda l-kura għall-HCV b'mediċina antivirali li taġixxi direttament. Il-livelli tal-glukożju ta' pazjenti bid-dijabete li jibdew terapija b'mediċina antivirali li taġixxi direttament għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, b'mod partikolari fl-ewwel tliet xhur, u l-medikazzjoni dijabetika tagħhom għandha tiġi modifikata meta jkun meħtieġ. It-tabib responsabbli għall-kura dijabetika tal-pazjent għandu jiġi infurmat meta tinbeda t-terapija b'mediċina antivirali li taġixxi direttament.

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

Każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV, hepatitis B virus), xi whud minnhom fatali, ġew irrappurtati matul jew wara trattament b'sustanzi antivirali li jaħdmu b'mod dirett. Għandu jsir eżami għal HBV fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament. Pazjenti infettati bl-HBV/HCV f'daqqa qegħdin f'riskju għal attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV, u għalhekk għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigjati skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

Ċirrozi ta' Klassi C CPT

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Epclusa ma ġewx evalwati f'pazjenti b'ċirrozi ta' Klassi C CPT (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Pazjenti li jirċievu trapjant tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Epclusa fil-kura ta' infezzjoni bl-HCV f'pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied ma ġewx evalwati. Il-kura b'Epclusa skont il-pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 4.2), għandha tiġi ggwidata minn evalwazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali għall-pazjent individwali.

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

Minhabba li Epclusa fih sofosbuvir u velpatasvir, kwalunkwe interazzjoni li giet identifikata ma' dawn is-sustanzi attivi individwalment tista' ssehh b'Epclusa.

Potenzjal għal Epclusa li jaffettwa prodotti mediċinali ohrajn

Velpatasvir huwa inibitur tat-trasportatur tal-mediċina P-gp, il-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein), il-poli-peptida ta' trasport tal-anjoni organiċi (OATP, organic anion-transporting polypeptide) 1B1 u OATP1B3. L-għoti flimkien ta' Epclusa ma' prodotti mediċinali ohra li huma sottostrati ta' dawn it-trasportaturi jista' jżid l-esponiment ta' prodotti mediċinali bħal dawn. Ara Tabella 3 għal eżempji tal-interazzjonijiet ma' sottostrati sensitivi ta' P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin), u OATP (pravastatin).

Potenzjal għal prodotti mediċinali ohrajn li jaffettwaw Epclusa

Sofosbuvir u velpatasvir huma sottostrati tat-trasportaturi tal-mediċina P-gp u BCRP. Velpatasvir huwa sottostrat ukoll tat-trasportatur tal-mediċina OATP1B. *In vitro*, kien osservat li ċ-ċiklu metaboliku ta' velpatasvir b' CYP2B6, CYP2C8 u CYP3A4 kien bil-mod. Prodotti mediċinali li huma indutturi potenti ta' P-gp jew indutturi potenti ta' CYP2B6, CYP2C8, jew CYP3A4 (eż. rifampicin, rifabutin, St. John's wort, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' sofosbuvir jew velpatasvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' sofosbuvir/velpatasvir. L-użu ta' prodotti mediċinali bħal dawn ma' Epclusa huwa kontroindikat (ara sezzjoni 4.3). Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati ta' P-gp jew indutturi moderati ta' CYP (eż. oxcarbazepine, modafinil jew efavirenz), jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir jew velpatasvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Epclusa. L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali bħal dawn mhux rakkomandat ma' Epclusa (ara sezzjoni 4.4). L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu P-gp jew BCRP jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' sofosbuvir jew velpatasvir fil-plażma. Prodotti mediċinali li jinibixxu OATP, CYP2B6, CYP2C8, jew CYP3A4 jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni ta' velpatasvir fil-plażma. Interazzjonijiet klinikament sinifikanti ta' prodotti mediċinali ma' Epclusa medjati permezz ta' inibituri ta' P-gp, BCRP, OATP, jew CYP450 mhumiex mistennija; Epclusa jista' jintgħata flimkien ma' inibituri ta' P-gp, BCRP, OATP u CYP.

Pazjenti kkurati b'antagonisti tal-vitamina K

Peress li l-funzjoni tal-fwied tista' tinbidel waqt il-kura b'Epclusa, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-valuri tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR).

Interazzjonijiet bejn Epclusa u prodotti mediċinali ohrajn

Tabella 3 tipprovdi elenku ta' interazzjonijiet klinikament sinifikanti tal-prodott mediċinali li huma stabbiliti jew potenzjali (fejn 90% intervall ta' kunfidenza [CI - confidence interval] tal-proporzjon tal-geometric least-squares mean [GLSM] kien fil-medda ta' "↔", estiza 'l fuq "↑", jew estiza 'l isfel "↓" tal-limiti determinati minn qabel tal-interazzjoni). L-interazzjonijiet tal-prodott mediċinali deskritti huma bbażati fuq studji mwettqa b' sofosbuvir/velpatasvir jew velpatasvir u sofosbuvir bħala sustanzi individwali, jew huma interazzjonijiet imbassra tal-prodott mediċinali li jistgħu jsehhu b' sofosbuvir/velpatasvir. It-tabella ma tinkludix kollox.

Tabella 3: Interazzjonijiet bejn Epclusa u prodotti mediċinali oħrajn

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
AGENTI LI JNAQQSU L-AĊIDI					
					Is-solubilità ta' velpatasvir tonqos hekk kif il-pH jiżdied. Prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastriku huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' velpatasvir.
<i>Antaċidi</i>					
eż. Aluminium jew magnesium hydroxide; calcium carbonate (Żieda fil-pH gastriku)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Huwa rakkomandat li l-għoti ta' antaċidu u Epclusa jiġi separat b'4 sigħat.
Antagonisti tar-riċetturi H ₂					
Famotidine (40 mg doża waħda)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg doża waħda) ^ċ	Sofosbuvir	↔	↔		Antagonisti tar-riċetturi H ₂ jistgħu jingħataw fl-istess hin ma' jew f'ħinijiet differenti minn dawk ta' Epclusa f' doża li ma taqbiżx dozi komparabbli ma' famotidine 40 mg darbtejn kuljum.
Famotidine iddożat fl-istess hin ma' Epclusa ^d	Velpatasvir	↓ 0.80 (0.70, 0.91)	↓ 0.81 (0.71, 0.91)		
Cimetidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e (Żieda fil-pH gastriku)					
Famotidine (40 mg doża waħda)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg doża waħda) ^ċ	Sofosbuvir	↓ 0.77 (0.68, 0.87)	↓ 0.80 (0.73, 0.88)		
Famotidine iddożat 12-il siegħa qabel Epclusa ^d (Żieda fil-pH gastriku)	Velpatasvir	↔	↔		

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Inibituri tal-pompa tal-protoni</i>					
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg doża waħda, fl-istat sajjem) ^c	Sofosbuvir	↓ 0.66 (0.55, 0.78)	↓ 0.71 (0.60, 0.83)		L-ghoti flimkien ma' doži ta' inibituri tal-pompa tal-protoni mhux rakkomandat. Jekk jiġi kkunsidrat li hu meħtieġ li jingħata flimkien, allura Epclusa għandu jingħata mal-ikel u jittiehed 4 sigħat qabel inibitur tal-pompa tal-protons fid-doži massimi komparabbli ma' omeprazole 20 mg.
Omeprazole iddożat fl-istess hin ma' Epclusa ^d	Velpatasvir	↓ 0.63 (0.50, 0.78)	↓ 0.64 (0.52, 0.79)		
Lansoprazole ^e Rabeprazole ^e Pantoprazole ^e Esomeprazole ^e (Żieda fil-pH gastriku)					
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg doża waħda, fl-istat mhux sajjem) ^c	Sofosbuvir	↓ 0.79 (0.68, 0.92)	↔		
Omeprazole iddożat 4 sigħat qabel Epclusa ^d (Żieda fil-pH gastriku)	Velpatasvir	↓ 0.67 (0.58, 0.78)	↓ 0.74 (0.63, 0.86)		
ANTIARRITMIĊI					
Amiodarone	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. L-effett fuq il-koncentrazzjonijiet ta' amiodarone, velpatasvir, u sofosbuvir mhuwiex magħruf.				Uża biss jekk ma tkun disponibbli ebda alternattiva oħra. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib jekk dan il-prodott mediċinali jingħata ma' Epclusa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
Digoxin	L-interazzjoni ġiet studjata biss b' velpatasvir. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir				L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' digoxin jista' jżid il-koncentrazzjoni ta' digoxin. Jeħtieġ li jkun hemm kawtela u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-koncentrazzjoni terapewtika ta' digoxin meta jingħata fl-istess hin ma' Epclusa.
Digoxin (0.25 mg doża waħda) ^f /velpatasvir (100 mg doża waħda) (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma' ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				
	<i>Osservata:</i> Digoxin	↑ 1.9 (1.7, 2.1)	↑ 1.3 (1.1, 1.6)		

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIKOAGULANTI					
Dabigatran etexilate (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku, u li wiehed ifittex għal sinjali ta' ħruġ ta' demm u anemija, meta dabigatran etexilate jingħata fl-istess hin ma' Epclusa. Test tal-koagulazzjoni jgħin sabiex jidentifika pazjenti b'riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm dovut għal esponiment miżjud għal dabigatran.
Antagonisti tal-vitamina K	L-interazzjoni ma gietx studjata.				Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR bl-antagonisiti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'Epclusa.
MEDIĊINI ANTIKONVULŻIVI					
Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa hu kontraindikata ma' carbamazepine, phenobarbital u phenytoin, indutturi potenti ta' P-gp u CYP (ara sezzjoni 4.3).
Oxcarbazepine (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				L-għoti flimkien ta' Epclusa ma' oxcarbazepine hu mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni ta' sofosbuvir u velpatasvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Epclusa. L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
ANTIFUNGALI					
Ketoconazole	L-interazzjoni giet studjata biss b'velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir				Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew ketoconazole.
Ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum)/velpatasvir (100 mg doża waħda) ^d	L-effett fuq l-esponiment ta' ketoconazole ma gietx studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Ketoconazole				
(Inibizzjoni ta' P-gp u CYPs) Itraconazole ^e Voriconazole ^e Posaconazole ^e Isavuconazole ^e	<i>Osservata:</i> Velpatasvir	↑ 1.3 (1.0, 1.6)	↑ 1.7 (1.4, 2.2)		

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMIKOBATTERJALI					
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/velpatasvir (400 mg doża waħda) ^d (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-effett fuq l-esponiment ta' rifampicin ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Rifampicin <i>Osservata:</i> Sofosbuvir				Epclusa hu kontraindikata ma' rifampicin, induttur potenti ta' P-gp u CYP (ara sezzjoni 4.3).
	↓ 0.23 (0.19, 0.29)	↓ 0.28 (0.24, 0.32)			
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/velpatasvir (100 mg doża waħda) (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-effett fuq l-esponiment ta' rifampicin ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Rifampicin <i>Osservata:</i> Velpatasvir				
	↓ 0.29 (0.23, 0.37)	↓ 0.18 (0.15, 0.22)			
Rifabutin Rifapentine (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma ġiex studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa hu kontraindikata ma' rifabutin, induttur potenti ta' P-gp u CYP (ara sezzjoni 4.3). L-għoti flimkien ta' Epclusa ma' rifapentine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir u velpatasvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Epclusa. L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE					
Tenofovir disoproxil fumarate	Intwera li Epclusa jzid l-esponiment għal tenofovir (inibizzjoni ta' P-gp). Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir (AUC u C _{max}) kienet ta' madwar 40-80% matul il-kura bi Epclusa u tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine bhala parti mill-korsijiet varji kontra l-HIV. Pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil fumarate u Epclusa fl-istess ħin għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil fumarate. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodott li jkun fih tenofovir disoproxil fumarate għal rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).				
Efavirenz/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600/200/300 mg/darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{e, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	L-għoti flimkien ta' Epclusa ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' velpatasvir. L-għoti flimkien ta' korsijiet li jkun fihom efavirenz ma' Epclusa mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1.4 (1.1, 1.7)	↔		
Velpatasvir	↓ 0.53 (0.43, 0.64)	↓ 0.47 (0.39, 0.57)	↓ 0.43 (0.36, 0.52)		

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Emtricitabine/ rilpivirine / tenofovir disoproxil fumarate (200/25/300 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum daily) ^{c, d}	Rilpivirine	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TAL-PROTEASE TAL-HIV					
Atazanavir imsahħaħ b'ritonavir (300/100 mg darba kuljum) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.6)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa atazanavir (imsahħaħ b'ritonavir) jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔		↑ 1.3 (1.5, 1.4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.4, 1.7)	↑ 2.4 (2.2, 2.6)	↑ 4.0 (3.6, 4.5)	
Darunavir imsahħaħ b'ritonavir (800 mg/100 mg darba kuljum) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa darunavir (imsahħaħ b'ritonavir) jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.62 (0.54, 0.71)	↓ 0.72 (0.66, 0.80)		
	Velpatasvir	↓ 0.76 (0.65, 0.89)	↔	↔	
Lopinavir imsahħaħ b'ritonavir (4x200 mg/50 mg darba kuljum) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa lopinavir (imsahħaħ b'ritonavir) jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.59 (0.49, 0.71)	↓ 0.7 (0.6, 0.8)		
	Velpatasvir	↓ 0.70 (0.59, 0.83)	↔	↑ 1.6 (1.4, 1.9)	

Prodott mediċinali skont iż-zoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Eplusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TA' INTEGRASE					
Raltegravir (400 mg darbtejn kuljum) ^g + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0.79 (0.42, 1.5)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Eplusa, raltegravir jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate (150/150/200 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Eplusa jew elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2.0 (1.7, 2.5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Velpatasvir	↑ 1.3 (1.2, 1.5)	↑ 1.5 (1.4, 1.7)	↑ 1.6 (1.4, 1.8)	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (150/150/200 mg/300 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Eplusa jew elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)	
Dolutegravir (50 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Eplusa jew dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
SUPPLIMENTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX					
St. John's wort (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Eplusa hu kontraindikata ma' St. John's wort, induttur potenti ta' P-gp u CYP (ara sezzjoni 4.3).
INIBITURI TA' HMG-CoA REDUCTASE					
Rosuvastatin	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir				L-għoti flimkien ta' Eplusa ma' rosuvastatin jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' rosuvastatin li hija assoċjata ma' riskju miżjud ta' mijopatija, inkluż rabdomijoloži. Rosuvastatin, f'doża li ma taqbiżx 10 mg, jista' jingħata ma' Eplusa.
Rosuvastatin (10 mg doża waħda)/velpatasvir (100 mg doża waħda) ^d	<i>Osservata:</i> Rosuvastatin	↑ 2.6 (2.3, 2.9)	↑ 2.7 (2.5, 2.9)		
(Inibizzjoni ta' OATP1B u BCRP)	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma ġie studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Pravastatin	L-interazzjoni giet studjata biss b'velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir				Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Epclusa jew pravastatin.
Pravastatin (40 mg doża waħda)/velpatasvir (100 mg doża waħda) ^d	<i>Osservata:</i> Pravastatin	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
(Inibizzjoni ta' OATP1B)	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				
Statins oħrajn	<i>Mistennija:</i> ↑ Statins				Interazzjonijiet ma' inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ma jistgħux jiġu esklużi. Meta jingħataw flimkien ma' Epclusa, għandha tiġi kkunsidrata doża mnaqqsqa ta' statins u għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi tal-istatins u għandha tiġi kkunsidrata doża mnaqqsqa ta' statins jekk dan huwa meħtieġ.
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI					
Methadone (Terapija ta' manteniment b'methadone [30 sa 130 mg/kuljum])/sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	R-methadone	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Epclusa jew methadone.
	S-methadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.3 (1.0, 1.7)		
Methadone	L-interazzjoni giet studjata biss b'sofosbuvir <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				
IMMUNOSOPPRESSANTI					
Ciclosporin (600 mg doża waħda)/sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^f	Ciclosporin	↔	↔		Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Epclusa jew ciclosporin.
	Sofosbuvir	↑ 2.5 (1.9, 3.5)	↑ 4.5 (3.3, 6.3)		
Ciclosporin (600 mg doża waħda) ^f / velpatasvir (100 mg doża waħda) ^d	Ciclosporin	↔	↓ 0.88 (0.78, 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.2, 2.0)	↑ 2.0 (1.5, 2.7)		

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Eplusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Tacrolimus (5 mg doża waħda) ^f /velpatasvir (400 mg doża waħda) ^d	Tacrolimus	↓ 0.73 (0.59, 0.90)	↑ 1.1 (0.84, 1.4)		Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Eplusa jew tacrolimus.
	Sofosbuvir	↓ 0.97 (0.65, 1.4)	↑ 1.1 (0.81, 1.6)		
Tacrolimus	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				
KONTRAĊETTIVI ORALI					
Norgestimate/ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali.
	Norgestrel	↔	↑ 1.2 (0.98, 1.5)	↑ 1.2 (1.0, 1.5)	
	Ethinyl estradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/ 0.25 mg/ethinyl estradiol 0.025 mg)/sofosbuvir (100 mg darba kuljum) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinyl estradiol	↑ 1.4 (1.2, 1.7)	↔	↓ 0.83 (0.65, 1.1)	

a. Proporzjon medju (90% CI) tal-parametri farmakokinetiċi tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien tal-prodotti mediċinali tal-istudju waħedhom jew flimkien. L-ebda effett = 1.00.

b. L-istudji kollha dwar l-interazzjonijiet twettqu f'voluntiera b'sahhithom.

c. Mogħti bħal Eplusa

d. Medda ta' 70-143% li fiha ma jsehħu l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi

e. Dawn huma prodotti mediċinali fil-klassi fejn interazzjonijiet simili jistgħu jiġu mbassra.

f. Bijoeqwivalenza/Limitu tal-ekwivalenza 80-125%

g. Medda ta' 50-200% li fiha ma jsehħu l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' sofosbuvir, velpatasvir jew Eplusa fin-nisa tqal.

Sofosbuvir

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3)

Ma kienx possibbli li l-margni tal-esponiment li ntlahqu għal sofosbuvir fil-friien jiġu stmati b'mod shiħ meta mqabbla mal-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

Velpatasvir

Studji f'animali wrew rabta possibbli ma' tossicità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala miżura ta' prekawzjoni, l-użu ta' Epclusa mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk sofosbuvir, il-metaboliti ta' sofosbuvir jew velpatasvir jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem.

Dejta farmakokinetika fl-animali wriet li kien hemm l-eliminazzjoni ta' velpatasvir u l-metaboliti ta' sofosbuvir fil-halib.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għalhekk, Epclusa m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta fil-bnedmin dwar l-effett ta' Epclusa fuq il-fertilità. Studji f'animali ma urewx effetti tossiċi ta' sofosbuvir jew velpatasvir fuq il-fertilità.

Jekk ribavirin jingħata ma' Epclusa, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin għal rakkomandazzjonijiet dettaljati dwar it-tqala, il-kontraċezzjoni u t-treddigh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Epclusa m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' Epclusa kienet ibbażata fuq dejta miġbura ta' studju kliniku tal-Fazi 3 minn pazjenti b'infezzjoni bl-HCV tal-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 (b'ċirrozi kumpensata jew mingħajrha) u kienet tinkludi 1,035 pazjent li ngħataw Epclusa għal 12-il ġimgha.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqfu jiehdu l-kura b'mod permanenti minhabba avvenimenti avversi kien 0.2% u l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom avvenimenti avversi severi kien 3.2% għal pazjenti li ngħataw Epclusa għal 12-il ġimgha. Fi studji kliniċi, uġigh ta' ras, għeja u dardir kienu l-avvenimenti avversi emergenti għall-kura l-aktar komuni (inċidenza ta' $\geq 10\%$) rrapportati f'pazjenti kkurati għal 12-il ġimgha b'Epclusa. Dawn l-avvenimenti avversi u oħrajn kien rrapportati bi frekwenza simili f'pazjenti kkurati bi placebo mqabbla ma' pazjenti kkurati b'Epclusa.

Pazjenti b'ċirrozi dikumpensata

Il-profil tas-sigurtà ta' Epclusa kien evalwat fi studju wieħed open-label li fih pazjenti b'ċirrozi CPT Klassi B ingħataw Epclusa għal 12-il ġimgha (n = 90), Epclusa + RBV għal 12-il ġimgha (n = 87) jew Epclusa għal 24 ġimgha (n = 90). L-avvenimenti avversi osservati kienu konsistenti mal-konsegwenzi kliniċi mistennija ta' mard tal-fwied dikumpensat, jew il-profil ta' tossicità magħruf ta' ribavirin għal pazjenti li jingħataw Epclusa flimkien ma' ribavirin.

Fost is-87 pazjent li kienu kkurati b'Epclusa+ RBV għal 12-il ġimgha, seħh tnaqqis fl-emoglobina għal inqas minn 10 g/dL u 8.5 g/dL matul il-kura f'23% u 7% tal-pazjenti, rispettivament. Ribavirin twaqqaf fi 15% tal-pazjenti kkurati b'Epclusa+ RBV għal 12-il ġimgha minhabba avvenimenti avversi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Arritmiji kardijaċi

Kazijiet ta' bradikardija severa u mblockkar tal-qalb ġew osservati meta sofosbuvir użat flimkien ma' antivirali ieħor li jaġixxi direttament, jintuża ma' amiodarone fl-istess hin ma' mediċini oħrajn li jbxaxx r-rata ta' taħbit tal-qalb jew mingħajrhom (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla dozi dokumentati ta' sofosbuvir u velpatasvir kienu doża waħda ta' 1,200 mg u doża waħda ta' 500 mg, rispettivament. F'dawn l-istudji fuq voluntiera b'saħħithom, ma kien hemm l-ebda effett hażin osservat f'dawn il-livelli ta' doża, u l-avvenimenti avversi kienu simili fil-frekwenza u fis-severità għal dawk irrapportati fil-gruppi tal-plaċebo. L-effetti ta' doži/esponimenti ogħla mhumieq magħrufin.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva bi Eplusa. Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità. Il-kura ta' doża eċċessiva bi Eplusa tikkonsisti minn mizuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. L-emodjalizi tista' tneħhi b'mod effiċjenti l-metabolit predominanti li jiċċirkola ta' sofosbuvir, GS-331007, bi proporzjon ta' estrazzjoni ta' 53%. Mhuwiex probabbli li emodjalizi tirrizulta fi tneħhija sinifikanti ta' velpatasvir, minhabba li velpatasvir jintrabat haġna mal-proteina tal-plażma.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali li jaġixxi direttament, kodiċi ATC: J05AP55

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sofosbuvir hu inibitur paġenotipiku tal-HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, li hu essenzjali għar-replikazzjoni virali. Sofosbuvir hu prodroga nucleotide li jgħaddi minn metabolizmu intraċellulari biex jifforma l-uridine analog triphosphate (GS-461203) farmakoloġikament attiv (GS-461203), li jista' jiġi inkorporat go HCV RNA mill-NS5B polymerase u jaġixxi bħala terminatur tal-katina. GS-461203 (il-metabolit attiv ta' sofosbuvir) la hu inibitur tad-DNA umana u RNA polymerases, u lanqas mhu inibitur ta' RNA polymerase mitokondrijali.

Velpatasvir huwa inibitur tal-HCV li jimmira l-proteina NS5A tal-HCV, li hija essenzjali kemm għal replikazzjoni tal-RNA kif ukoll għall-assemblaġġ tal-virjoni tal-HCV. Studji tal-għażla tar-reżistenza *in vitro* u ta' reżistenza inkroċjata jindikaw li velpatasvir jimmira l-NS5A bħala l-mod ta' azzjoni tiegħu.

Attività antivirali

Il-valuri tal-konċentrazzjoni effettiva ta' 50% (EC₅₀, 50% effective concentration) ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra sekwenzi ta' replikons ta' tul shih jew kimeriċi li jikkodifikaw NS5B u NS5A mir-razez tal-laboratorju huma pprezentati f'Tabella 4. Il-valuri ta' EC₅₀ ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra iżolati kliniċi huma pprezentati f'Tabella 5.

Tabella 4: L-attività ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra replikons tal-laboratorju ta' tul shih jew kimeriċi

Ġenotip tar-replikons	Sofosbuvir EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasvir EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0.014
1b	110	0.016
2a	50	0.005-0.016 ^c
2b	15 ^b	0.002-0.006 ^c
3a	50	0.004
4a	40	0.009

Ġenotip tar-replikons	Sofosbuvir EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasvir EC ₅₀ , nM ^a
4d	NA	0.004
5a	15 ^b	0.021-0.054 ^d
6a	14 ^b	0.006-0.009
6e	NA	0.130 ^d

NA = Mhux disponibbli

a. Valur medju minn esperimenti multipli tal-istess replikon tal-laboratorju.

b. Ir-replikons 1b kimeriċi stabbli li jgħorru ġeni NS5A minn ġenotip 2b, 5a jew 6a intużaw għall-ittejtjar.

ċ. Dejta minn razez differenti ta' replikons ta' NS5A ta' tul shih jew replikons ta' NS5A kimeriċi li jgħorru ġeni ta' NS5A ta' tul shih li fihom polimorfizmi ta' L31 jew M31.

d. Dejta minn replikon ta' NS5A kimeriku li jgħorr l-amino aċidi ta' NS5A 9-184.

Tabella 5: L-attività ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra replikons transitorji li fihom NS5A jew NS5B minn iżolati kliniċi

Ġenotip tar-replikons	Replikons li fihom NS5B minn iżolati kliniċi		Replikons li fihom NS5A minn iżolati kliniċi	
	Għadd ta' iżolati kliniċi	EC ₅₀ medjan ta' sofosbuvir, nM (medda)	Għadd ta' iżolati kliniċi	EC ₅₀ medjan ta' velpatasvir, nM (medda)
1a	67	62 (29-128)	23	0.019 (0.011-0.078)
1b	29	102 (45-170)	34	0.012 (0.005-0.500)
2a	15	29 (14-81)	8	0.011 (0.006-0.364)
2b	NA	NA	16	0.002 (0.0003-0.007)
3a	106	81 (24-181)	38	0.005 (0.002-1.871)
4a	NA	NA	5	0.002 (0.001-0.004)
4d	NA	NA	10	0.007 (0.004-0.011)
4r	NA	NA	7	0.003 (0.002-0.006)
5a	NA	NA	42	0.005 (0.001-0.019)
6a	NA	NA	26	0.007 (0.0005-0.113)
6e	NA	NA	15	0.024 (0.005-0.433)

NA = Mhux disponibbli

Il-preżenza ta' 40% serum uman ma kellha l-ebda effett fuq l-attività kontra HCV ta' sofosbuvir, iżda naqqset l-attività kontra HCV ta' velpatasvir bi 13-il darba kontra replikons tal-ġenotip 1a tal-HCV.

L-evalwazzjoni ta' sofosbuvir flimkien ma' velpatasvir ma wriet l-ebda effett antagonistiku fit-tnaqqis tal-livelli ta' HCV RNA fiċ-ċelluli tar-replikons.

Reżistenza

Koltura fiċ-ċelluli

HCV replikons b'suxxettibilità mnaqqsa għal sofosbuvir intgħazlu fil-koltura taċ-ċelluli għal ġenotipi multipli li jinkludu 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a u 6a. Suxxettibilità mnaqqsa għal sofosbuvir giet assoċjata mas-sostituzzjoni NS5B primarja S282T fil-ġenotipi replikon kollha eżaminati. Mutagenesi diretta mis-sit tas-sostituzzjoni S282T f' replikons ta' ġenotipi 1 sa 6, irrizultat f' suxxettibilità mnaqqsa ta' minn 2 sa 18-il darba għal sofosbuvir u naqqset il-kapaċità tar-replikazzjoni virali b' 89% sa 99% meta mqabbla mal-wild-type korrispondenti. F' assaġġi bijokimiċi, l-abilità tat-triphosphate attiv ta' sofosbuvir (GS-461203) li jinibixxi polymerase ta' NS5B rikombinati mill-ġenotipi 1b, 2a, 3a u 4a milli jesprimu s-sostituzzjoni ta' S282T naqqset mqabbla mal-abilità tiegħu li jinibixxi polymerase ta' NS5B rikombinati tal-wild-type, kif indikat minn żieda ta' 8.5 sa 24 darba fil-konċentrazzjoni inibitorja ta' 50% (IC₅₀, 50% inhibitor concentration).

HCV replikons b'suxxettibilità mnaqqsa għal velpatasvir intgħazlu *in vitro* fil-koltura taċ-ċelluli għal ġenotipi multipli li jinkludu 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a u 6a. Intgħazlu varjanti fil-pożizzjonijiet assoċjati mar-reżistenza ta' NS5A 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 u 93. Il-varjanti assoċjati mar-reżistenza (RAVs, resistance associated variants) magħżulin f' 2 ġenotipi jew iktar kienu F28S, L31I/V u Y93H. Mutagenesi diretta mis-sit ta' NS5A RAVs uriet li sostituzzjonijiet li jagħtu tnaqqis ta' > 100 darba fis-suxxettibilità għal velpatasvir huma M28G, A92K u Y93H/N/R/W f' ġenotip 1a, A92K f' ġenotip 1b, C92T u Y93H/N f' ġenotip 2b, Y93H f' ġenotip 3, u L31V u P32A/L/Q/R f' ġenotip 6. L-ebda sostituzzjonijiet individwali ttejtjati f' ġenotipi 2a, 4a, jew 5a ma taw tnaqqis ta' > 100 darba

fis-suxxettibilità għal velpatasvir. Kombinazzjonijiet ta' dawn il-varjanti hafna drabi wrew tnaqqis ikbar fis-suxxettibilità għal velpatasvir minn RAVs uniċi wahedhom.

Fi studji kliniċi

Studji f'pazjenti bla ċirrozi u pazjenti b'ċirrozi kumpensata

F'analizi miġbura ta' pazjenti mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi dikumpensata li rċievew Epclusa għal 12-il ġimgħa fi tliet studji ta' Fazi 3, 12-il pazjent (2 b'ġenotip 1 u 10 b'ġenotip 3) ikkwalfikaw għal analizi ta' rezistenza minhabba falliment viroloġiku. Pazjent ieħor b'infazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3 fil-linja bażi reġa' ġie infettat b'HCV ta' ġenotip 1a minhabba falliment viroloġiku u kien eskluż mill-analizi viroloġika. L-ebda pazjent b'infazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2, 4, 5 jew 6 ma kellu falliment viroloġiku.

Miż-2 pazjenti li kellhom falliment viroloġiku ta' ġenotip 1, pazjent wiehed kellu virus b'NS5A RAV Y93N emergenti u l-pazjent l-ieħor kellu virus b'NS5A RAVs L31I/V u Y93H emergenti fil-falliment viroloġiku. Iż-żewġ pazjenti kellhom virus fil-linja bażi b'NS5A RAVs. L-ebda NS5B nucleoside inhibitor (NI) RAVs ma kienu osservati fil-falliment fiż-2 pazjenti.

Mill-10 pazjenti b'falliment viroloġiku ta' ġenotip 3, Y93H kien osservat fl-10 pazjenti kollha fil-falliment (6 kellhom Y93H wara l-kura u 4 pazjenti kellhom Y93H fil-linja bażi u wara l-kura). L-ebda NS5B NI RAVs ma kienu osservati fil-falliment fl-10 pazjenti.

Studji f'pazjenti b'ċirrozi dikumpensata

Fi studju wiehed ta' Fazi 3 f'pazjenti b'ċirrozi dikumpensata li rċievew Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa, 3 pazjenti (1 b'ġenotip 1 u 2 b'ġenotip 3) ikkwalfikaw għal analizi ta' rezistenza minhabba falliment viroloġiku. L-ebda pazjent b'infazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 jew 4 fil-grupp ta' Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa ma kellu falliment viroloġiku.

Il-pazjent wiehed b'falliment viroloġiku b'HCV ta' ġenotip 1 ma kellux NS5A jew NS5B RAVs fil-falliment.

Miż-2 pazjenti b'falliment viroloġiku ta' ġenotip 3, wiehed hariġlu NS5A RAV Y93H fil-falliment. Pazjent ieħor kellu virus b'Y93H fil-linja bażi u falliment viroloġiku u żviluppa wkoll livelli baxxi (< 5%) ta' NS5B NI RAVs N142T u E237G fil-falliment. It-tagħrif farmakokinetiku minn dan il-pazjent kien konsistenti man-nuqqas ta' osservanza tal-kura.

F'dan l-istudju, 2 pazjenti kkurati b'Epclusa għal 12 jew 24 ġimgħa mingħajr ribavirin kellhom NS5B S282T emergenti f'livelli baxxi (< 5%) flimkien ma' L159F.

Effett ta' varjanti assoċjati mar-rezistenza ta' HCV fil-linja bażi fuq ir-riżultat tal-kura

Studji f'pazjenti bla ċirrozi u pazjenti b'ċirrozi kumpensata

Saru analizijiet biex jesploraw l-assoċjazzjoni bejn NS5A RAVs fil-linja bażi preeżistenti u r-riżultat tal-kura għal pazjenti mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kumpensata fi tliet studji kliniċi ta' Fazi 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 u ASTRAL-3). Mill-1,035 pazjent ikkurati b'sofosbuvir/velpatasvir fit-tliet studji kliniċi ta' Fazi 3, 1,023 pazjent kienu inklużi fl-analizi ta' NS5A RAVs; 7 pazjenti kienu esklużi minhabba li dawn la kisbu rispons viroloġiku sostnut (SVR12, sustained virologic response) u lanqas ma kellhom falliment viroloġiku u 5 pazjenti oħra kienu esklużi minhabba li s-sekwenzar tal-ġeni NS5A ma rnexxiex. Fl-analizi miġbura tal-istudji ta' Fazi 3, 380/1,023 (37%) tal-pazjenti bil-virus kellhom NS5A RAVs fil-linja bażi. Il-pazjenti infettati bl-HCV ta' ġenotip 2, 4 u 6 kellhom prevalenza oġhla ta' NS5A RAVs (70%, 63% u 52%, rispettivament) imqabbla ma' pazjenti infettati bl-HCV ta' ġenotip 1 (23%), ġenotip 3 (16%), u ġenotip 5 (18%).

L-RAVs fil-linja bażi ma kellhom l-ebda impatt rilevanti fuq ir-rati ta' SVR12 f'pazjenti infettati bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 4, 5 u 6, kif muri fil-qosor f'Tabella 6. Pazjenti infettati b'ġenotip 3 bl-NS5A RAV Y93H fil-linja bażi kellhom rata aktar baxxa ta' SVR 12 minn pazjenti b'Y93H wara l-kura b'Epclusa għal 12-il ġimgħa, kif muri fil-qosor f'Tabella 7. Fl-istudju ASTRAL-3, l-RAV Y93H kien skopert fil-linja bażi f'9% tal-pazjenti kkurati b'Epclusa.

Tabella 6: SVR12 f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja bazi u minghajrhom skont il-ġenotip tal-HCV (l-istudji ASTRAL-1, ASTRAL-2 u ASTRAL-3)

	Epclusa għal 12-il ġimgha			
	Ġenotip 1	Ġenotip 3	Ġenotipi 2, 4, 5 jew 6	Total
Bi kwalunkwe NS5A RAVs fil-linja bazi	97% (73/75)	88% (38/43)	100% (262/262)	98% (373/380)
Minghajr NS5A RAVs fil-linja bazi	100% (251/251)	97% (225/231)	100% (161/161)	99% (637/643)

Tabella 7: SVR12 f'pazjenti b'Y93H fil-linja bazi u minghajru, Punt ta' qtugħ ta' 1% (Grupp tal-Popolazzjoni tal-Analizi ta' Reżistenza) ASTRAL-3

	Epclusa għal 12-il Ġimgha		
	L-Individwi Kollha (n=274)	Ċirrotiċi (n=80)	Mhux Ċirrotiċi (n=197)
Total	95.3% (263/274)	91.3% (73/80)	97.9% (190/194)
95% CI	92.9% sa 98.0%	82.8% sa 96.4%	92.8% sa 98.6%
SVR b'Y93H	84.0% (21/25)	50.0% (2/4)	90.5% (19/21)
95% CI	63.9% sa 95.5%	6.8% sa 93.2%	69.6% sa 98.8%
SVR bla Y93H	96.4% (242/249)	93.4% (71/76)	98.8% (171/173)
95% CI	94.3% sa 98.9%	85.3% sa 97.8%	95.9% sa 99.9%

NS5B NI RAV S282T ma ġiex osservat fis-sekwenza fil-linja bazi NS5B ta' ebda pazjent fl-istudji ta' Fazi 3. SVR12 inkisbet fis-77 pazjenti kollha li kellhom NS5B NI RAVs fil-linja bazi inklużi N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, u S282G+V321I.

Studji f'pazjenti b'ċirrozi dikumpensata (CPT Klassi B)

Saru analizijiet biex jespjoraw l-assoċjazzjoni bejn NS5A RAVs fil-linja bazi preeżistenti u r-riżultat tal-kura għal pazjenti b'ċirrozi kumpensata fi studju kliniku wieħed ta' Fazi 3 (ASTRAL-4). Mis-87 pazjent ikkurati b'Epclusa + RBV, 85 pazjent kienu inklużi fl-analizi ta' NS5A RAVs; 2 pazjenti kienu esklużi minhabba li dawn la kisbu SVR12 u lanqas ma kellhom falliment viroloġiku. Fost il-pazjenti li nġhataw kura b'Epclusa + RBV għal 12-il ġimgha, 29% (25/85) tal-pazjenti kellhom virus fil-linja bazi b'NS5A RAVs: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13), u 50% (1/2) għal pazjenti b'HCV ta' ġenotip 1, 2, 3 u 4, rispettivament.

L-SVR12 f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja bazi jew minghajrhom fil-grupp ta' Epclusa + RBV għal 12-il ġimgha għal dan l-istudju hija muriġa f' Tabella 8.

Tabella 8: SVR12 f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja bazi u minghajrhom skont il-ġenotip tal-HCV (studju ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV għal 12-il ġimgha			
	Ġenotip 1	Ġenotip 3	Ġenotipi 2 jew 4	Total
Bi kwalunkwe NS5A RAVs fil-linja bazi	100% (19/19)	50% (1/2)	100% (4/4)	96% (24/25)
Minghajr NS5A RAVs fil-linja bazi	98% (46/47)	91% (10/11)	100% (2/2)	98% (58/60)

Il-pazjent uniku b'ġenotip 3 li kellu NS5A RAVs fil-linja bazi u li ma kisibx SVR12 kellu sostituzzjoni ta' NS5A Y93H fil-linja bazi; it-tagħrif farmakokinetiku minn dan il-pazjent kien konsistenti man-nuqqas ta' osservanza tal-kura.

Tliet pazjenti fil-grupp ta' Epclusa + RBV għal 12-il ġimgha kellhom NS5B NI RAVs (N142T u L159F) fil-linja bazi u t-tliet pazjenti kollha kisbu SVR12.

Reżistenza inkroċjata

Id-dejta *in vitro* tissuġġerixxi li l-maġġoranza ta' NS5A RAVs li jikkonferixxu reżistenza għal ledipasvir u declatasvir baqghu suxxettibbli għal velpatasvir. Velpatasvir kien attiv għal kollox kontra s-sostituzzjoni S282T assoċjata ma' reżistenza għal sofosbuvir f' S282T f' NS5B filwaqt li s-sostituzzjonijiet kollha assoċjati mar-reżistenza ta' velpatasvir f' NS5A kienu suxxettibbli għal kollox għal sofosbuvir. Kemm sofosbuvir kif ukoll velpatasvir kienu attivi b' mod shih kontra sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal klassijiet oħrajn ta' antivirali li jaġixxu b' mod dirett b' mekkanizmi ta' azzjoni differenti, bħal inibituri non-nucleoside ta' NS5B u inibituri ta' protease ta' NS3. L-effikaċja ta' Epclusa ma' gietx evalwata f' pazjenti li kellhom kura li ma rnexxiex b' korsijiet oħrajn li jinkludu inibitur ta' NS5A.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Epclusa kienet evalwata fi tliet studji tal-Fażi 3 f' pazjenti b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 sa 6 b' ċirrozi kumpensata jew minghajrha, studju wiehed tal-Fażi 3 f' pazjenti b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 sa 6 b' ċirrozi dikumpensata, u studju wiehed tal-Fażi 3 f' pazjenti ko-infettati b' HCV/HIV-1 b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 sa 6, kif muri fil-qosor f' Tabella 9.

Tabella 9: Studji mwettqa b' Epclusa f' pazjenti b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6

Studju	Popolazzjoni	Ferghat tal-istudju (Għadd ta' pazjenti kkurati)
ASTRAL-1	Ġenotipi 1, 2, 4, 5 jew 6 TN u TE, minghajr ċirrozi jew b' ċirrozi kumpensata	Epclusa għal 12-il ġimgħa (624) Placebo għal 12-il ġimgħa (116)
ASTRAL-2	Ġenotip 2 TN u TE, minghajr ċirrozi jew b' ċirrozi kumpensata	Epclusa għal 12-il ġimgħa (134) SOF+RBV għal 12-il ġimgħa (132)
ASTRAL-3	Ġenotip 3 TN u TE, minghajr ċirrozi jew b' ċirrozi kumpensata	Epclusa għal 12-il ġimgħa (277) SOF+RBV għal 24-il ġimgħa (275)
ASTRAL-4	Ġenotipi 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 TN u TE, b' ċirrozi dikumpensata CPT Klassi B	Epclusa għal 12-il ġimgħa (90) Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa (87) Epclusa għal 24-il ġimgħa (90)
ASTRAL-5	Ġenotipi 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 TN u TE, minghajr ċirrozi jew b' ċirrozi kumpensata, b' ko-infezzjoni ta' HCV/HIV-1	Epclusa għal 12-il ġimgħa (106)

TN = treatment naive patients (pazjenti li ma rċievwx kura fil-passat); TE = treatment-experienced patients (pazjenti li rċievwx kura) (inkluzi dawk li ma rnexxiex b' kors ibbażat fuq peginterferon alfa + ribavirin b' inibitur tal-HCV protease jew minghajru)

Id-doża ta' ribavirin kienet ibbażata fuq il-piż (1,000 mg kuljum mogħtija f' żewġ dozi maqsumin għal pazjenti < 75 kg u 1,200 mg għal dawk ≥ 75 kg) u mogħtija f' żewġ dozi maqsumin meta użat flimkien ma' sofosbuvir fl-istudji ASTRAL-2 u ASTRAL-3 jew flimkien ma' Epclusa fl-istudju ASTRAL-4. Ma sarux aġġustamenti fid-doża ta' ribavirin skont l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' ribavirin. Il-valuri tal-HCV RNA fis-serum tkejlu matul l-istudji kliniċi bl-użu tat-test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verżjoni 2.0) b' limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ, lower limit of quantification) ta' 15 IU/mL. Rispons viroloġiku sostnut (SVR12), li gie definit bħala HCV RNA ta' inqas minn LLOQ wara 12-il ġimgħa wara l-waqfien tal-kura, kien il-punt aħhari primarju għad-determinazzjoni tar-rata ta' kura tal-HCV.

Studji kliniċi f' pazjenti bla ċirrozi u pazjenti b' ċirrozi kumpensata

Adulti infettati bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 4, 5 u 6 – ASTRAL-1 (studju 1138)

ASTRAL-1 kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo li evalwa 12-il ġimgħa ta' kura b' Epclusa mqabbel ma' 12-il ġimgħa ta' placebo f' pazjenti b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 4, 5 jew 6. Pazjenti b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 4 jew 6 kienu magħżula b' mod każwali fi proporzjon ta' 5:1 għall-kura b' Epclusa għal 12-il ġimgħa jew placebo għal 12-il ġimgħa. Pazjenti b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 5 ġew irreġistrati fil-grupp ta' Epclusa. L-għażla b' mod każwali giet stratifikata skont il-ġenotip (1, 2, 4, 6, u indeterminat) tal-HCV u bil-preżenza jew fl-assenza ta' ċirrozi.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi ġew ibbilanċjati bejn il-grupp ta' Eplusa u tal-plaċebo. Mis-740 pazjent ikkurati, l-età medjana kienet ta' 56 sena (medda: 18 sa 82); 60% tal-pazjenti kienu rġiel; 79% kienu bojod; 9% kienu suwed; 21% kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem fil-linja bażi ta' mill-inqas 30 kg/m²; il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'infazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 4, 5 jew 6 kienu 53%, 17%, 19%, 5% u 7%, rispettivament; 69% kellhom alleli non-CC IL28B (CT jew TT); 74% kellhom livelli HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-inqas 800,000 IU/mL; 19% kellhom ċirrozi kumpensata; u 32% kienu nġhataw kura fil-passat.

Tabella 10 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-1 skont il-ġenotipi tal-HCV. L-ebda pazjent fil-grupp tal-plaċebo ma kiseb SVR12.

Tabella 10: SVR12 fl-istudju ASTRAL-1 skont il-ġenotip tal-HCV

	Eplusa għal 12-il ġimgha (n = 624)							
	Total (il-GTs kollha) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Total (n = 328)				
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR12								
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Rikaduta ^a	< 1% (2/623)	< 1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Oħrajn ^b	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = ġenotip

a. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fl-ahħar evalwazzjoni tagħhom matul il-kura.

b. Oħrajn jinkludu pazjenti li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku.

Adulti infettati bl-HCV ta' ġenotip 2 – ASTRAL-2 (studju 1139)

ASTRAL-2 kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħazlu b'mod każwali, open-label li evalwa 12-il ġimgha ta' kura b'Eplusa mqabbel ma' 12-il ġimgha ta' kura b'SOF+RBV f'pazjenti b'infazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2. Pazjenti kienu magħzula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għall-kura b'Eplusa għal 12-il ġimgha jew SOF+RBV għal 12-il ġimgha. L-għażla każwali ġiet stratifikata mill-preżenza jew l-assenza ta' ċirrozi u esperjenza ta' kura fil-passat (dawk li ma rċievew kura fil-passat *versus* dawk li rċievew kura).

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi ġew ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. Mill-266 pazjent ikkurati, l-età medjana kienet ta' 58 sena (medda: 23 sa 81); 59% tal-pazjenti kienu rġiel; 88% kienu Bojod; 7% kienu Suwed; 33% kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem fil-linja bażi ta' mill-inqas 30 kg/m²; 62% kellhom alleli non-CC IL28B (CT jew TT); 80% kellhom livelli HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-inqas 800,000 IU/mL; 14% kellhom ċirrozi kumpensata; u 15% kienu nġhataw kura fil-passat.

Tabella 11 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-2.

Tabella 11: SVR12 fl-istudju ASTRAL-2 (HCV ta' ġenotip 2)

	Epclusa għal 12-il ġimgha (n = 134)	SOF+RBV għal 12-il ġimgha (n = 132)
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR12		
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/134	0/132
Rikaduta ^a	0/133	5% (6/132)
Oħrajn ^b	1% (1/134)	2% (2/132)

a. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fl-aħhar evalwazzjoni tagħhom matul il-kura.

b. Oħrajn jinkludu pazjenti li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku.

Il-kura b'Epclusa għal 12-il ġimgha wriet is-superjorità statistika ($p = 0.018$) fuq il-kura b'SOF+RBV għal 12-il ġimgha (differenza fil-kura +5.2%; intervall ta' kunfidenza ta' 95%: +0.2% sa +10.3%).

Adulti infettati bl-HCV ta' ġenotip 3 – ASTRAL-3 (studju 1140)

ASTRAL-3 kien studju li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, open-label li evalwa 12-il ġimgha ta' kura b'Epclusa mqabbel ma' 24-il ġimgha ta' kura b'SOF+RBV f'pazjenti b'infazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3. Pazjenti kienu magħzula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għall-kura b'Epclusa għal 12-il ġimgha jew SOF+RBV għal 24-il ġimgha. L-għazla każwali ġiet stratifikata mill-preżenza jew l-assenza ta' ċirrozi u esperjenza ta' kura fil-passat (dawk li ma rċievux kura fil-passat *versus* dawk li rċievu kura).

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi ġew ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. Mill-552 pazjent ikkurati, l-età medjana kienet ta' 52 sena (medda: 19 sa 76); 62% tal-pazjenti kienu rgjel; 89% kienu Bojod; 9% kienu Asjatiċi; 1% kienu Suwed; 20% kellhom indici tal-massa tal-ġisem fil-linja bażi ta' mill-inqas 30 kg/m²; 61% kellhom alleli non-CC IL28B (CT jew TT); 70% kellhom livelli HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-inqas 800,000 IU/mL; 30% kellhom ċirrozi kumpensata; u 26% kienu ngħataw kura fil-passat.

Tabella 12 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-3.

Tabella 12: SVR12 fl-istudju ASTRAL-3 (HCV ta' ġenotip 3)

	Epclusa għal 12-il ġimgha (n = 277)	SOF+RBV għal 24-il ġimgha (n = 275)
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR12		
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/277	< 1% (1/275)
Rikaduta ^a	4% (11/276)	14% (38/272)
Oħrajn ^b	1% (2/277)	5% (15/275)

a. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fl-aħhar evalwazzjoni tagħhom matul il-kura.

b. Oħrajn jinkludu pazjenti li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku.

Il-kura b'Epclusa għal 12-il ġimgha wriet is-superjorità statistika ($p < 0.001$) meta mqabbla mal-kura b'SOF+RBV għal 24 ġimgha (differenza fil-kura +14.8%; intervall ta' kunfidenza ta' 95%: +9.6% sa +20.0%).

L-SVR12 għal sottogruppi magħzula huma ppreżentati f' Tabella 13.

Tabella 13: SVR12 għal sottogruppi magħzula fi studju ASTRAL-3 (HCV ta' ġenotip 3)

	Epclusa għal 12-il ġimgha		SOF+RBV għal 24-il ġimgha^a	
	Qatt ma rċievu kura fil-passat (n = 206)	Ircievu kura (n = 71)	Qatt ma rċievu kura fil-passat (n = 201)	Ircievu kura (n = 69)
SVR12				
Mingħajr ċirrozi	98% (160/163)	91% (31/34)	90% (141/156)	71% (22/31)
B'ċirrozi	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

a. Hames pazjenti bi status taċ-ċirrozi nieqes fil-grupp SOF+RBV għal 24 ġimgha ġew esklużi minn din l-analiżi tas-sottogrupp.

Studji kliniċi f'pazjenti b'ċirrozi dikumpensata – ASTRAL-4 (studju 1137)

ASTRAL-4 kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 u ċirrozi CPT Klassi B. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1 għall-kura b'Epclusa + RBV għal 12-il ġimgha jew Epclusa għal 24 ġimgha. L-għażla b'mod każwali giet stratifikata skont il-ġenotip (1, 2, 3, 4, 5, 6 u indeterminat) tal-HCV.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi ġew ibbilanċjati bejn il-gruppi ta' kura. Mill-267 pazjent ikkurati, l-età medjana kienet ta' 59 sena (medda: 40 sa 73); 70% tal-pazjenti kienu rġiel; 90% kienu Bojod; 6% kienu Suwed; 42% kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem fil-linja bażi ta' mill-inqas 30 kg/m². Il-proporzjonijiet tal-pazjenti b'HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4 jew 6 kienu 78%, 4%, 15%, 3%, u < 1% (pazjent wiehed), rispettivament. L-ebda pazjent b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 5 ma ġie rreġistrat. 76% tal-pazjenti kellhom alleli non-CC IL28B (CT jew TT); 56% kellhom livelli HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-inqas 800,000 IU/mL; 55% kienu rċivew kura; 90% u 95% tal-pazjenti kellhom ċirrozi CPT Klassi B u punteġġ tal-Mudell għal Mard tal-Fwied tal-Ahħar Stadju (MELD, Model for End Stage Liver Disease) ≤ 15 fil-linja bażi, rispettivament.

Tabella 14 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-4 skont il-ġenotipi tal-HCV.

Tabella 14: SVR12 fl-istudju ASTRAL-4 skont il-ġenotip tal-HCV

	Epclusa għal 12-il ġimgha (n = 90)	Epclusa + RBV għal 12-il ġimgha (n = 87)	Epclusa għal 24-il ġimgha (n = 90)
SVR12 globali	83% (75/90)	94% (82/87)	86% (77/90)
Ġenotip 1	88% (60/68)	96% (65/68)	92% (65/71)
Ġenotip 1a	88% (44/50)	94% (51/54)	93% (51/55)
Ġenotip 1b	89% (16/18)	100% (14/14)	88% (14/16)
Ġenotip 3	50% (7/14)	85% (11/13)	50% (6/12)
Ġenotipi 2, 4 u 6	100% (8/8) ^a	100% (6/6) ^b	86% (6/7) ^c

a. n = 4 għal ġenotip 2 u n = 4 għal ġenotip 4

b. n = 4 għal ġenotip 2 u n = 2 għal ġenotip 4

c. n = 4 għal ġenotip 2, n = 2 għal ġenotip 4 u n = 1 għal ġenotip 6.

Tabella 15 tippreżenta r-riżultat viroloġiku għal pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 jew 3 fl-istudju ASTRAL-4.

L-ebda pazjent b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2, 4 jew 6 ma kellu falliment viroloġiku.

Tabella 15: Riżultat viroloġiku għal pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 jew 3 fi studju ASTRAL-4

	Epclusa għal 12 ġimgha	Epclusa + RBV għal 12-il ġimgha	Epclusa għal 24 ġimgha
Falliment viroloġiku (rikaduta u falliment waqt il-kura)			
Ġenotip 1^a	7% (5/68)	1% (1/68)	4% (3/71)
Ġenotip 1a	6% (3/50)	2% (1/54)	4% (2/55)
Ġenotip 1b	11% (2/18)	0% (0/14)	6% (1/16)
Ġenotip 3	43% (6/14)	15% (2 ^b /13)	42% (5 ^c /12)
Oħrajn^d	5% (4/82)	2% (2/81)	5% (4/83)

a. L-ebda pazjent b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 ma kellu falliment viroloġiku waqt il-kura.

b. Pazjent wiehed kellu falliment viroloġiku waqt il-kura; it-tagħrif farmakokinetiku minn dan il-pazjent kien konsistenti man-nuqqas ta' osservanza tal-kura.

c. Pazjent wiehed kellu falliment viroloġiku waqt il-kura.

d. Oħrajn jinkludu pazjenti li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku.

Bidliet fil-parametri li nstabu fis-sistema tal-punteġġ CPT f'pazjenti li kisbu SVR 12 f'ASTRAL-4 (it-3 korsijiet kollha) qed jintwerew f'Tabella 16.

Tabella 16: Bidliet fil-parametri tal-puntegg CPT mil-linja bazi sa ġimgha 12 u 24 wara l-kura f'pazjenti li kisbu SVR12, ASTRAL-4

	Albumina	Bilirubina	INR	Axxite	Enċefalopatija
Ġimgha 12 wara l-kura (N=236), % (n/N)					
Puntegg imnaqqas (Titjib)	34.5% (79/229)	17.9% (41/229)	2.2% (5/229)	7.9% (18/229)	5.2% (12/229)
L-ebda bidla	60.3% (138/229)	76.4% (175/229)	96.5% (221/229)	89.1% (204/229)	91.3% (209/229)
Puntegg miżjud (Aggravament)	5.2% (12/229)	5.7% (13/229)	1.3% (3/229)	3.1% (7/229)	3.5% (8/229)
L-ebda evalwazzjoni	7	7	7	7	7
Ġimgha 24 wara l-kura (N=236), % (n/N)					
Puntegg imnaqqas (Titjib)	39.4% (84/213)	16.4% (35/213)	2.3% (5/213)	15.0% (32/213)	9.4% (20/213)
L-ebda bidla	54.0% (115/213)	80.8% (172/213)	94.8% (202/213)	81.2% (173/213)	88.3% (188/213)
Puntegg miżjud (Aggravament)	6.6% (14/213)	2.8% (6/213)	2.8% (6/213)	3.8% (8/213)	2.3% (5/213)
L-ebda evalwazzjoni	23	23	23	23	23

Nota: Il-frekwenza tal-axxite fil-linja bazi kienet: 20% xejn, 77% hafifa/moderata, 3% severa

Il-frekwenza tal-enċefalopatija fil-linja bazi kienet: 38% xejn, 62% grad 1-2.

Studji kliniċi f'pazjenti b'ko-infezzjoni ta' HCV/HIV-1 – ASTRAL-5 (studju 1202)

ASTRAL-5 evalwa 12-il ġimgha ta' trattament b'Epclusa f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, jew 4 li kienu ko-infettati b'HIV-1 (HCV ta' ġenotip 5 u 6 permessi, imma dawn il-pazjenti ma kinux inkluzi). Il-pazjenti kienu qed jinghataw terapija antiretrovirali stabbli għall-HIV-1 stabbli li kienet tinkludi emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate jew abacavir/lamivudine mogħtija ma' inibitur tal-protease imsahhah b'ritonavir (atazanavir, darunavir, jew lopinavir), rilpivirine, raltegravir jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/elvitegravir/cobicistat.

Mill-106 pazjenti ttrattati, l-età medjana kienet ta' 57 sena (medda: 25 sa 72); 86% tal-pazjenti kienu rġiel; 51% kienu bojod; 45% kienu suwed; 22% kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem fil-linja bazi ta' $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; 19-il pazjent (18%) kellhom ċirrozi kumpensata; u 29% kellhom esperjenza ta' trattament. Il-medja globali tal-ammont ta' CD4+ kienet ta' 598 ċellula/ μL (medda: 183–1,513-il ċellula/ μL).

Tabella 17 tipprezenta s-SVR12 għall-istudju ASTRAL-5 skont il-ġenotip ta' HCV.

Tabella 17: SVR12 fl-istudju ASTRAL-5 skont il-ġenotip tal-HCV

	Epclusa għal 12-il ġimgha (n = 106)						
	Total (il-GTs kollha) (n = 106)	GT-1			GT-2 (n = 11)	GT-3 (n = 12)	GT-4 (n = 5)
		GT-1a (n = 66)	GT-1b (n = 12)	Total (n = 78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
Rizultat għal pazjenti mingħajr SVR							
Falliment virologiku waqt il-kura	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Rikaduta ^a	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
Oħrajn ^b	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	0/5

GT = ġenotip

a. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fl-ahhar evalwazzjoni tagħhom matul il-kura.

b. Oħrajn jinkludu pazjenti li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment virologiku.

SVR12 inkiseb minn 19/19-il pazjent b'ċirrozi. L-ebda pazjent ma reġa' kellu HIV-1 matul l-istudju, u l-ammont ta' CD4+ kienu stabbli waqt it-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Epclusa f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' epatite Ċ kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Anzjani

L-istudji kliniċi ta' Epclusa kienu jinkludu 156 pazjent li kellhom 65 sena jew aktar (12% tan-numru totali ta' pazjenti fl-istudji kliniċi tal-Fażi 3). Ir-rati ta' rispons osservati għal pazjenti li kellhom ≥ 65 sena kienu simili għal dawk ta' pazjenti li kellhom < 65 sena fil-gruppi kollha ta' kura.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

It-tagħrif farmakokinetiku ta' sofosbuvir, GS-331007 u velpatasvir ġie evalwat f'individwi adulti b'saħħithom u f'pazjenti b'epatite Ċ kronika. Wara l-ġħoti orali ta' Epclusa, sofosbuvir ġie assorbit malajr u l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ġiet osservata siegħa wara d-doża. L-ogħla konċentrazzjoni medjana ta' GS-331007 fil-plażma ġiet osservata 3 sigħat wara d-doża. L-ogħla konċentrazzjonijiet medjani ta' velpatasvir ġew osservati 3 sigħat wara d-doża.

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV, l-AUC₀₋₂₄ il-medja fl-istat fiss għal sofosbuvir (n = 982), GS-331007 (n = 1,428), u velpatasvir (n = 1,425) kienet 1,260, 13,970 u 2,970 ng•h/mL, rispettivament. Is-C_{max} fl-istat fiss għal sofosbuvir, GS-331007 u velpatasvir kienet 566, 868 u 259 ng/mL, rispettivament. L-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' sofosbuvir u GS-331007 kienu simili f'individwi adulti b'saħħithom u f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV. Meta mqabbla ma' pazjenti b'saħħithom (n = 331), l-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' velpatasvir kienu 37% aktar baxxi u 41% aktar baxxi, rispettivament, f'pazjenti infettati bl-HCV.

Effetti tal-ikel

Meta mqabbel mal-istat sajjem, l-ġħoti ta' doża waħda ta' Epclusa ma' ikla b'kontenut moderat ta' xaham (~600 kcal, 30% xaham) jew kontenut għoli ta' xaham (~800 kcal, 50% xaham) irriżulta f'żieda ta' 34% u 21% fl-AUC_{0-inf} ta' velpatasvir, rispettivament, u żieda ta' 31% u 5% fis-C_{max} ta' velpatasvir, rispettivament. L-ikla b'kontenut ta' xaham moderat jew għoli żiedet l-AUC_{0-inf} ta' sofosbuvir b'60% u 78%, rispettivament, iżda ma kellhiex effett sostanzjali fuq is-C_{max} ta' sofosbuvir. L-ikla b'kontenut ta' xaham moderat jew għoli ma bidltx l-AUC_{0-inf} ta' GS-331007, iżda rriżultat fi tnaqqis ta' 25% u 37% fis-C_{max} tiegħu, rispettivament. Ir-rati ta' rispons fl-istudji tal-Fażi 3 kienu simili f'pazjenti infettati bl-HCV li nġħataw Epclusa mal-ikel jew mingħajr ikel. Epclusa jista' jingħata mingħajr ma jiġi kkunsidrat l-ikel.

Distribuzzjoni

Sofosbuvir jeħel b'rata ta' madwar 61-65% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem u t-twaħħil hu indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-mediċini fuq il-medda ta' 1 µg/mL sa 20 µg/mL. It-twaħħil ta' GS-331007 mal-proteina kien minimu fil-plażma umana. Wara doża waħda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir f'individwi b'saħħithom, il-proporzjon tad-demmm mal-plażma ta' radjuattività ta' [¹⁴C] kien ta' madwar 0.7.

Velpatasvir jeħel b'rata ta' $> 99.5\%$ mal-proteini tal-plażma tal-bniedem u t-twaħħil hu indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-mediċini fuq il-medda ta' 0.09 µg/mL sa 1.8 µg/mL. Wara doża waħda ta' 100 mg ta' [¹⁴C]-velpatasvir f'individwi b'saħħithom, il-proporzjon tad-demmm mal-plażma ta' radjuattività ta' [¹⁴C] kien bejn 0.52 u 0.67.

Bijotrasformazzjoni

Sofosbuvir jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied biex jiffurma n-nucleoside analog farmakologikament attiv triphosphate GS-461203. Il-passaġġ ta' attivazzjoni metabolika jinvolvi

idrolisi sekwenzjali tal-carboxyl ester moiety ikkatalizzata minn cathepsin umana A (CatA) jew carboxylesterase 1 (CES1) u phosphoramidate cleavage minn histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) segwita minn fosforilazzjoni mill-passaġġ tal-bijosintesi ta' pyrimidine nucleotide. Id-defosforilazzjoni tirriżulta fil-formazzjoni tal-metabolit nucleoside GS-331007 li ma jistax jiġi fosforilizzat mill-ġdid b' mod effiċjenti u li hu nieqes minn attività kontra HCV *in vitro*. Sofosbuvir u GS-331007 mhumiex sottistari jew inibituri ta' enzimi ta' UGT1A1 jew CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2D6. Wara doża orali waħda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir, GS-331007 jammonta għal madwar > 90% tal-esponiment sistemiku totali.

Velpatasvir huwa sottostrat ta' CYP2B6, CYP2C8, u CYP3A4 b' ċiklu bil-mod. Wara doża waħda ta' 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir, il-maġġoranza (> 98%) tar-radjuattività fil-plażma kienet il-medicina prinċipali. Il-monohydroxylated u desmethylated velpatasvir kienu l-metaboliti identifikati fil-plażma tal-bniedem. Velpatasvir mhux mibdul huwa l-ispeċi maġġuri preżenti fl-ippurgar.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir, il-medja tal-irkupru totali tar-radjuattività ta' kienet iktar minn 92%, u kienet tikkonsisti minn madwar 80%, 14%, u 2.5% irkuprata fl-awrina, fl-ippurgar u fl-arja li tintrema 'l barra man-nifs, rispettivament. Il-maġġoranza tad-doża ta' sofosbuvir irkuprata fl-awrina kienet GS-331007 (78%) filwaqt li 3.5% giet irkuprata bhala sofosbuvir. Din id-dejta tindika li t-tnehhija mill-kliewi hi l-passaġġ ewlieni tat-tnehhija għal GS-331007. Il-medjan tal-half-lives terminali ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 wara l-ghoti ta' Eplusa kien ta' 0.5 u 25 siegħa, rispettivament.

Wara doża orali waħda ta' 100 mg ta' [¹⁴C]-velpatasvir, il-medja tal-irkupru totali tar-radjuattività ta' [¹⁴C] kienet iktar minn 95%, u kienet tikkonsisti minn madwar 94% u 0.4% irkuprata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Velpatasvir mhux mibdul kien l-ispeċi maġġuri preżenti fl-ippurgar li ammonta għal 77% tad-doża mogħtija, segwit minn monohydroxylated velpatasvir (5.9%) u desmethylated velpatasvir (3.0%). Din id-dejta tindika li t-tnehhija biljari tal-medicina ewlenija kienet rotta ewlenija ta' eliminazzjoni għal velpatasvir. Il-medjan tal-half-life terminali ta' velpatasvir wara l-ghoti ta' Eplusa kien ta' madwar 15-il siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-AUC ta' velpatasvir tiżdied f' mod kważi proporzjonali għad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 25 mg sa 150 mg. L-AUC ta' sofosbuvir u GS-331007 huma kważi proporzjonali għad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 200 mg sa 1,200 mg.

Potenzjal *in vitro* għal interazzjonijiet bejn il-medicini sofosbuvir/velpatasvir

Sofosbuvir u velpatasvir huma sottostrati tat-trasportaturi tal-medicina P-gp u BCRP, filwaqt li GS-331007 mhuwiex. Velpatasvir huwa ukoll sottostrat ta' OATP1B. *In vitro*, kien osservat li ċ-ċiklu metaboliku ta' velpatasvir minn CYP2B6, CYP2C8 u CYP3A4 kien bil-mod.

Velpatasvir huwa inibitur tat-trasportatur tal-medicina P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3 u l-involvement tiegħu fl-interazzjonijiet tal-medicini ma' dawn it-trasportaturi huwa limitat primarjament għall-proċess ta' assorbiment. F'koncentrazzjoni fil-plażma klinikament rilevanti, velpatasvir mhuwiex inibitur tat-trasportaturi epatiċi tal-pompa li tesporta l-melh biljari (BSEP, bile salt export pump), il-proteina kotrasportatur tas-sodium taurocholate (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 jew it-trasportatur tal-cations organiċi (OCT) 1, it-trasportaturi renali OCT2, OAT1, OAT3, il-proteina 2 assoċjata mar-reżistenza għal hafna medicini (MRP2, multidrug resistance-associated protein 2) jew il-proteina ta' estrużjoni ta' hafna medicini u tat-tossini (MATE, multidrug and toxin extrusion protein) 1, jew l-enzimi CYP jew uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Sofosbuvir u GS-331007 mhumiex inibituri tat-trasportaturi tal-medicina P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 u OCT1. GS-331007 mhuwiex inibitur ta' OAT1, OCT2, u MATE1.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Razza u sess tal-persuna

L-ebda differenza farmakokinetika klinikament rilevanti minhabba r-razza jew is-sess ma giet identifikata għal sofosbuvir, GS-331007 jew velpatasvir.

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV uriet li fil-medda ta' età (18 sa 82 sena) analizzata, l-età ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal sofosbuvir, GS-331007 jew velpatasvir.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir giet studjata f'pazjenti li kienu negattivi għal HCV, b'indeboliment tal-kliewi hafif ($eGFR \geq 50$ u < 80 mL/min/1.73 m²), moderat ($eGFR \geq 30$ u < 50 mL/min/1.73m²), u sever ($eGFR < 30$ mL/min/1.73 m²) u pazjenti b'ESRD li kienu jehtiegu l-emodijalizi wara doża wahda ta' 400 mg ta' sofosbuvir. Fir-rigward ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi ($eGFR > 80$ mL/min/1.73 m²), l-AUC_{0-inf} ta' sofosbuvir kienet ta' 61%, 107% u 171% oghla f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat u sever tal-kliewi, filwaqt li l-AUC_{0-inf} ta' GS-331007 kienet ta' 55%, 88% u 451% oghla, rispettivament. F'pazjenti b'ESRD, l-AUC_{0-inf} ta' sofosbuvir kienet ta' 28% oghla meta d-doża ta' sofosbuvir ingħatat siegħa qabel l-emodijalizi, meta mqabbla ma' 60% oghla meta d-doża ta' sofosbuvir ingħatat siegħa wara l-emodijalizi, rispettivament. L-AUC_{0-inf} ta' GS-331007 f'pazjenti b'ESRD mogħtija sofosbuvir siegħa qabel jew siegħa wara l-emodijalizi kienet talinqas 10 u 20 darba aktar, rispettivament. GS-331007 jitneħħa b'mod effiċjenti b'emodijalizi b'koeffiċjent ta' estrazzjoni ta' madwar 53%. Wara doża wahda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, emodijalizi ta' 4 sigħat neħħiet madwar 18% tad-doża mogħtija (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetika ta' velpatasvir giet studjata b'doża wahda ta' 100 mg ta' velpatasvir f'pazjenti negattivi għal HCV b'indeboliment sever tal-kliewi ($eGFR < 30$ mL/min skont Cockcroft-Gault). Imqabbl ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali, l-AUC_{inf} ta' velpatasvir kienet 50% oghla milli f'individwi b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir kienet studjata wara dożaġġ ta' 7 ijiem ta' 400 mg ta' sofosbuvir f'pazjenti infettati bl-HCV b'indeboliment moderat u sever tal-fwied (CPT Klassi B u Ċ). Fir-rigward ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, l-AUC₀₋₂₄ ta' sofosbuvir kienet ta' 126% u 143% oghla f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied, filwaqt li l-AUC₀₋₂₄ ta' GS-331007 kienet ta' 18% u 9% oghla, rispettivament. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV, indikat li ċ-ċirrozi (inkluż iċ-ċirrozi dikumpensata) ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal sofosbuvir u GS-331007.

Il-farmakokinetika ta' velpatasvir kienet studjata b'doża wahda ta' 100 mg ta' velpatasvir f'pazjenti negattivi għal HCV b'indeboliment moderat u sever tal-fwied (CPT Klassi B u Ċ). Imqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, l-esponiment totali ta' velpatasvir fil-plażma (AUC_{inf}) kienet simili f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV, indikat li ċ-ċirrozi (inkluż iċ-ċirrozi dikumpensata) ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal velpatasvir (ara sezzjoni 4.2).

Piż tal-gisem

Il-piż tal-gisem ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal sofosbuvir jew velpatasvir skont analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir, GS-331007 u velpatasvir f'pazjenti pedjatriċi ma gietx stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

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

Sofosbuvir

L-esponiment għal sofosbuvir fi studji f'animali gerriema ma setax jiġi osservat, x'aktarx minhabba l-attività għolja ta' esterase u l-esponiment għall-metabolit maġġuri. GS-331007 intuża minflok għall-istima tal-marġini tal-esponiment.

Sofosbuvir ma kienx ġenotossiku f'sensiela ta' assaġġi *in vitro* jew *in vivo*, li kienu jinkludu mutaġenicità batterjali, aberrazzjoni fil-kromozomi bl-użu ta' limfociti tad-demem periferali uman, u assaġġi tal-mikronuklei tal-ġrieden *in vivo*. Ma ġie osservat l-ebda effett teratoġeniku fl-istudji tat-tossicità fl-iżvilupp tal-firien u tal-fniek b'sofosbuvir. Sofosbuvir ma kellu l-ebda effett avvers fuq l-imġiba, ir-riproduzzjoni, jew l-iżvilupp tal-frieħ fl-istudju fuq l-iżvilupp tal-firien qabel u wara t-twelid.

Sofosbuvir ma kienx karċinoġenu fl-istudji li damu sentejn dwar il-karċinoġenicità fuq il-ġrieden u l-firien f'esponimenti ta' GS-331007 ta' sa 15 u 9 darbiet, rispettivament, oghla mill-esponiment tal-bniedem.

Velpatasvir

Velpatasvir ma kienx ġenotossiku f'sensiela ta' assaġġi *in vitro* jew *in vivo*, li kienu jinkludu mutaġenicità batterjali, aberrazzjoni fil-kromozomi bl-użu ta' limfociti tad-demem periferali uman, u assaġġi tal-mikronuklei tal-ġrieden *in vivo*.

Velpatasvir ma kienx karċinoġeniku fl-istudji dwar il-karċinoġenicità li damu għaddejjin 6 xhur fuq il-ġurdien transġeniku rasH2 u sentejn fuq il-far b'esponimenti ta' mill-inqas 50 darba u 5 darbiet oghla mill-esponiment tal-bniedem, rispettivament.

Velpatasvir ma kellu ebda effett avvers fuq it-tgħammir u l-fertilità. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fl-istudji dwar it-tossicità fl-iżvilupp li saru fuq il-ġrieden u firien b'velpatasvir f'esponimenti AUC ta' bejn wiehed u iehor 31 u 6 darbiet oghla, rispettivament, mill-esponiment fil-bniedem fid-doża klinika rakkomandata. Madankollu, effett teratoġeniku possibbli ġie indikat fil-fniek, fejn zieda fil-malformazzjonijiet vixxerali totali ġiet osservata f'animali esposti f'esponimenti AUC li kienu sa 0.7 darbiet tal-esponiment fil-bniedem fid-doża klinika rakkomandata. Ir-rilevanza għall-bniedem ta' din is-sejba mhijiex magħrufa. Velpatasvir ma kellu l-ebda effett avvers fuq l-imġiba, ir-riproduzzjoni, jew l-iżvilupp tal-frieħ fl-istudju fuq l-iżvilupp tal-firien qabel u wara t-twelid f'esponimenti AUC ta' madwar 5 darbiet oghla mill-esponiment tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Copovidone
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide
Polyethylene glycol
Talc
Iron oxide red

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Epclusa pilloli jiġu fi fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal, li fihom 28 pillola miksija b'rita b'polyester coil.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom 1 flixkun ta' 28 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

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

EU/1/16/1116/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 06 Lulju 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-IRLANDA

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

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

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

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

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi stmata r-rikorrenza ta' karċinoma epatoċellulari assoċjata ma' Epclusa, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv ta' sigurtà bl-użu ta' dejta li ġejja minn koorti ta' grupp ta' pazjenti definit b'mod ċar, abbażi ta' protokoll miftiehem. Ir-rapport finali tal-istudju għandu jiġi sottomess sa:	Q2 2021

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epclusa 400 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
sofosbuvir/velpatasvir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' sofosbuvir u 100 mg ta' velpatasvir.

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

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

EU/1/16/1116/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Epclusa [Ippakkjar ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Epclusa 400 mg/100 mg pilloli miksija b'rita sofosbuvir/velpatasvir

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Epclusa u għalxiex jintuża

Epclusa hi mediċina li fiha s-sustanzi attivi sofosbuvir u velpatasvir f'pillola waħda. Jinghata biex jikkura infezzjoni kronika (għal żmien twil) infezzjoni virali tal-fwied imsejha epatite C f'adulti li jkollhom 18-il sena u aktar.

Is-sustanzi attivi f'din il-mediċina jaħdmu flimkien billi jimblukkaw żewġ proteini differenti li l-virus jeħtieġ biex jikber u jirriproduċi lilu nnifsu, u b'hekk jippermettu li l-infezzjoni tiġi eliminata b'mod permanenti mill-ġisem.

Xi kultant, Epclusa jittiehed ma' mediċina oħra, ribavirin.

Hu importanti hafna li inti taqra wkoll il-fuljetti għall-mediċini l-oħrajn li se tkun qed tiehu ma' Epclusa. Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar il-mediċini tiegħek, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Epclusa

Tihux Epclusa

- **Jekk inti allergiku** għal sofosbuvir, velpatasvir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett).

→ Jekk dan japplika għalik, **tihux Epclusa u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

- **Jekk bhalissa qed tiehu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:**
 - **rifampicin u rifabutin** (antibijotiċi li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulożi);
 - **St. John's wort** (*Hypericum perforatum* – mediċina li ġejja mill-ħxejjex li tintuża għall-kura tad-depressjoni);
 - **carbamazepine, phenobarbital u phenytoin** (mediċini li jintużaw għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);

Twissijiet u prekawzjonijiet

Tkellem mat-tabib tiegħek jekk int:

- **għandek problemi tal-fwied** minbarra l-epatite Ċ, pereżempju
 - **jekk bhalissa għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni preċedenti bil-virus tal-epatite B**, minhabba li t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib;
 - **jekk kellek trapjant tal-fwied;**
- **għandek problemi tal-kliewi**, billi Epclusa ma ġiex ittestjat b'mod sħiħ f'pazjenti bi problemi severi tal-kliewi;
- **qed tiehu kura għal infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza tal-bniedem (HIV)**, billi t-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq li jissorveljak aktar mill-qrib.

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Epclusa jekk:

- inti qed tiehu, jew hadt f'dawn l-aħħar ftit xhur, il-mediċina amiodarone biex tikkura rata ta' tahbit tal-qalb irregolari (it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra kuri alternattivi jekk tkun hadt din il-mediċina).
- tbat bid-dijabete. Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ aktar mill-qrib tal-livell ta' glukożju fid-demmm tiegħek u/jew aġġustament tal-medikazzjoni għad-dijabete tiegħek wara li tibda tiehu Epclusa. Xi pazjenti bid-dijabete esperjenzaw livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija) wara li bdew kura b'mediċini bhal Epclusa.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk qiegħed tiehu mediċini għal problemi tal-qalb u jekk matul il-kura tesperjenza:

- qtuġh ta' nifs
- sturdament
- palpitazzjonijiet
- hass hażin

Testijiet tad-demmm

It-tabib tiegħek se jittestja d-demmm tiegħek qabel, matul u wara l-kura b'Epclusa. Dan isir biex:

- It-tabib tiegħek ikun jista' jiddeċiedi jekk għandekx tiehu Epclusa u għal kemm żmien;
- It-tabib tiegħek ikun jista' jikkonferma li l-kura tkun hadmet u li inti ma jkunx fadallex virus tal-epatite Ċ.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. L-użu ta' Epclusa fit-tfal u fl-adolexxenti għadu ma ġiex studjat.

Mediċini oħra u Epclusa

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Warfarin u mediċini oħra simili msejha antagonisiti tal-vitamina K użati biex iraqqu d-demmm. It-tabib jaf ikun jeħtieġ iżid il-frekwenza tat-testijiet tad-demmm tiegħek biex jiċċekkja kemm id-demmm tiegħek jista' jagħqad sew.

Jekk m'intix ċert/a kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Xi mediċini m'għandhomx jingħataw ma' Epclusa.

- **Ma ghandek tiehu ebda medicina ohra li fiha sofosbuvir, wahda mis-sustanzi attivi f'Epclusa.**

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk inti qed tiehu kwalunwke medicina minn dawn ta' hawn taht:

- **amiodarone**, uzat biex jikkura rata ta' tahbit tal-qalb irregolari;
- **rifapentine** (antibijotiku li jintuza għall-kura ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulozi);
- **oxcarbazepine** (medicina li tintuza għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' accessjonijiet);
- **tenofovir disoproxil fumarate** jew kwalunkwe medicina li fiha tenofovir disoproxil fumarate, uzata biex tikkura infezzjoni tal-HIV;
- **efavirenz** uzat biex jikkura infezzjoni tal-HIV;
- **digoxin** uzat biex jikkura kundizzjonijiet tal-qalb;
- **dabigatran** uzat biex iraqqaq id-demem;
- **modafinil** uzat biex jikkura disturbu tal-irqad;
- **rosuvastatin** jew **statins ohra** uzati biex jikkuraw il-kolesterol għoli.

Meta tiehu Epclusa ma' kwalunkwe wahda minn dawn ta' hawn fuq, dan jista' jwaqqaf il-medicini tieghek milli jahdmu sew, jew jagħmel xi effetti sekondarji aktar gravi. It-tabib tieghek jista' jkollu bzonn jagħtik medicina differenti jew inkella jista' jagħgusta d-doza tal-medicina li qed tiehu. Din il-bidla tista' tkun minhabba Epclusa jew xi medicina ohra li tkun qed tiehu.

- **Ikseb parir minghand tabib jew spizjar** jekk tiehu medicini uzati biex jikkuraw **ulceri fl-istonku, hruq ta' stonku jew rifluss tal-acidu** għax jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' velpatasvir fid-demem tieghek. Dawn il-medicini jinkludi:
 - antacidi (bħal aluminium/magnesium hydroxide jew calcium carbonate). Dawn għandhom jittiehdu talinqas 4 sigħat qabel jew 4 sigħat wara Epclusa;
 - inibituri tal-pompa tal-protoni (bħal omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole). Epclusa għandu jittiehed mal-ikel 4 sigħat qabel ma tuza inibitur tal-pompa tal-protoni.
 - antagonist tar-ricetturi H₂ (bħal famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine). Jekk teħtieg dozi għoljin ta' dawn il-medicini, it-tabib tieghek jista' jagħtik medicina differenti minflok jew inkella jista' jagħgusta d-doza tal-medicina li qed tiehu.

Dawn il-medicini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' velpatasvir f' demmek. Jekk inti qed tiehu wahda minn dawn il-medicini, it-tabib tieghek jew se jagħtik medicina differenti għal ulceri fl-istonku, hruq ta' stonku jew rifluss tal-acidu, jew jirrakkomanda kif u meta tiehu dik il-medicina.

Tqala u kontraċezzjoni

L-effetti ta' Epclusa matul it-tqala mhumiex magħrufin. Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Epclusa kultant jintuza flimkien ma' ribavirin. Ribavirin jista' jagħmel hsara lit-tarbija mhux imwiela tieghek. Għalhekk hu importanti hafna li inti (jew is-sieħba tieghek) ma toħroġx tqila matul din il-kura jew għal perjodu ta' żmien wara li tlesti l-kura. Hu importanti hafna li inti taqra s-sezzjoni "Tqala" fil-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin b'attenzjoni kbira. Staqsi lit-tabib tieghek għal metodu ta' kontraċezzjoni effettiv li jkun xieraq għalik u għas-sieħeb tieghek.

Treddiġh

Treddax matul il-kura b'Epclusa. Mhuwiex magħruf jekk sofosbuvir jew velpatasvir, iż-żewġ sustanzi attivi ta' Epclusa, jgħaddux fil-ħalib tas-sider uman.

Sewqan u thaddim ta' magni

Epclusa ma għandux jaffettwa l-hila tieghek li ssuq jew li thaddem għodda jew magni.

3. Kif ghandek tiehu Epclusa

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Doża rakkomandata

Id-doża rakkomandata hija **pillola wahda kuljum għal 12-il ġimgħa**.

Ibla' l-pillola shiha mal-ikel jew mhux mal-ikel. Tomgħodx, tgħaffiġx u taqsamx il-pillola għax għandha toghma morra hafna.

Jekk qed tiehu antaċidu, huđu talinqas 4 sigħat qabel jew talinqas 4 sigħat wara Epclusa.

Jekk qed tiehu inibitur tal-pompa tal-protoni, hu Epclusa mal-ikel 4 sigħat qabel ma tuża inibitur tal-pompa tal-protoni.

Jekk tirremetti wara li tiehu Epclusa, dan jista' jaffettwa l-ammont ta' Epclusa f' demmek. Dan jista' jagħmel Epclusa jahdem inqas tajjeb.

- Jekk tirremetti **inqas minn 3 sigħat wara** li tkun ħadt Epclusa, hu pillola oħra.
- Jekk tirremetti **iktar minn 3 sigħat wara li tkun** ħadt Epclusa, m'hemmx b'zonn li tiehu pillola oħra sakemm jasal il-hin għad-doża skedata li jkun imiss tieghek.

Jekk tiehu Epclusa aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu aktar mid-doża rakkomandata, għandek tikkuntattja immedjatament lit-tabib tieghek jew lill-eqreb dipartiment ta' emergenza għal parir. Żomm il-flixkun tal-pilloli mieghek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li ħadt.

Jekk tinsa tiehu Epclusa

Hu importanti li ma tinsa tiehu l-ebda doża ta' din il-medicina.

Jekk tinsa tiehu doża, ara f'it kemm għadda żmien minn mindu ħadt Epclusa l-aħħar:

- **Jekk tinnotta fi żmien 18-il siegħa** mill-hin tas-soltu li fih tiehu Epclusa, inti trid tiehu l-pillola mill-aktar fis possibbli. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu fil-hin tas-soltu.
- **Jekk ikunu għaddew 18-il siegħa jew aktar** mill-hin tas-soltu li fih tiehu Epclusa, stenna u hu d-doża li jkun imissek tiehu fil-hin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ doži qrib xulxin).

Tiqafx tiehu Epclusa

Tiqafx tiehu din il-medicina hlief jekk it-tabib tieghek jgħidlek biex tagħmel hekk. Hu importanti hafna li inti tteemm il-kors shih ta' kura biex tagħti l-medicina l-aħjar ċans biex tikkura l-infezzjoni bil-virus tal-epatite C.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

→ **Jekk ikollok xi effett sekondarju, għid lit-tabib tieghek.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-

effetti sekundarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Epclusa

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-flixxkun u il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ 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 oħra

X'fih Epclusa

- **Is-sustanzi attivi huma** sofosbuvir u velpatasvir. Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' sofosbuvir u 100 mg ta' velpatasvir.

- **Is-sustanzi l-oħra huma**

Qalba tal-pillola

Copovidone, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate

Kisja tar-rita:

Polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, iron oxide red

Kif jidher Epclusa u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita huma roża, b'forma ta' djamant, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "7916" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola hija twila 20 mm u wiesgħa 10 mm.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli:

- kartun ta' barra li fihom 1 flixxkun ta' 28 pillola miksija b'rita

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

L-Irlanda

Manifattur

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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