

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 111 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir u 50 mg voxilaprevir.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 55 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, beige, b'forma ta' kapsula, b'daq ta' 10 mm x 20 mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "3" fuq in-naħa l-oħra.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, beige, b'forma ovali, b'daq ta' 8 mm x 15-il mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "SVV" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vosevi huwa indikat għall-kura ta' infezzjoni kronika bil-virus tal-epatite Ċ (HCV - hepatitis C virus) f'pazjenti b'età ta' 12-il sena jew aktar u li jiżnu mill-inqas 30 kg (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

## Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Vosevi f'pazjenti b'età ta' 12-il sena jew aktar u li jiżnu mill-inqas 30 kg hi ta' pillola wahda ta' 400 mg/100 mg/100 mg jew żewġ pilloli ta' 200 mg/50 mg/50 mg, meħuda mill-ħalq, darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

It-tulijiet ta' żmien tal-kura rakkomandati applikabbli għall-ġenotipi kollha tal-HCV huma murija fit-Tabella 1.

**Tabella 1: Tulijiet ta' żmien tal-kura rakkomandati għal Vosevi għall-ġenotipi kollha tal-HCV f'pazjenti b'età ta' 12-il sena jew aktar u li jiżnu mill-inqas 30 kg**

<b>Popolazzjoni ta' pazjenti</b>	<b>Tul tal-kura</b>
Pazjenti mingħajr ċirrozi li qatt ma rċievew DAA fil-passat	8 ġimgħat
Pazjenti b'ċirrozi kumpensata li qatt ma rċievew DAA fil-passat	12-il ġimgħa 8 ġimgħat jistgħu jitqiesu f'pazjenti infettati bil-ġenotip 3 (ara sezzjoni 5.1)
Pazjenti mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kumpensata li rċievew DAA fil-passat*	12-il ġimgħa

DAA: direct-acting antiviral agent (aġent antivirali li jaġixxi direttament)

\* Fi provi kliniċi l-pazjenti li rċievew DAA fil-passat kienu esposti għal korsijiet ta' kombinazzjoni li kien fihom kwalunkwe wieħed minn dawn li ġejjin: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (mogħti ma' sofosbuvir u velpatasvir għal inqas minn 12-il ġimgħa).

### *Doża maqbuża*

Jekk tinqabeż doża ta' Vosevi u din tkun fi żmien 18-il siegħa mill-ħin normali li s-soltu tittiehed, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiehdu l-pillola/i mill-iktar fis possibbli, imbagħad il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu. Jekk ikunu għaddew iktar minn 18-il siegħa, allura l-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jistennu u jiehdu d-doża li jmiss ta' Vosevi fil-ħin tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jihdux doża doppja ta' Vosevi.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jekk isehħ rimettar fi żmien 4 sigħat mill-ghoti tad-doża, għandha tittiehed doża addizzjonali ta' Vosevi. Jekk ir-rimettar isehħ aktar minn 4 sigħat wara l-ghoti tad-doża, ma tkun meħtieġa l-ebda doża addizzjonali ta' Vosevi (ara sezzjoni 5.1).

### *Anzjani*

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

### *Indeboliment tal-kliewi*

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Vosevi mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi.

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-Rata ta' Filtrazzjoni Glomerulari [eGFR - estimated Glomerular Filtration Rate] < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) u b'mard tal-kliewi li jinsab fl-aħħar stadju (ESRD - end stage renal disease) li jkunu jeħtieġu l-emodijalisi. Vosevi ma ġiex studjat f'pazjenti b'ESRD li jkunu jeħtieġu dijalisi. Vosevi jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattamenti rilevanti (ara sezzjoni 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Vosevi mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Klassi A ta' Child-Pugh-Turcotte [CPT]). Vosevi mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (Klassi B jew C ta' CPT) (ara sezzjoni 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vosevi fit-tfal li għandhom inqas minn 12-il sena u li jiżnu inqas minn 30 kg għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibilgħu l-pillola sħiħa/il-pilloli sħaħ mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li l-pillola miksija 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 fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija tal-glikoproteina P (P-gp) u/jew indutturi qawwija taċ-ċitokrom P450 (CYP) (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin u St. John's wort) (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess waqt ma' rosuvastatin jew dabigatran etexilate (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali li fihom ethinylestradiol bħal kontraċettivi orali kkombinati jew ċrieki vaġinali kontraċettivi (ara sezzjoni 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Bradikardija severa u mblokkar tal-qalb (heart block)

Każijiet ta' periklu għall-ħajja ta' bradikardija severa u mblokkar tal-qalb ġew osservati meta korsijiet li fihom sofosbuvir jintużaw flimkien ma' amiodarone. Il-bradikardija ġeneralment seħħet fi żmien sigħat sa jiem, iżda każijiet b'ħin itwal għall-bidu ġew osservati l-biċċa l-kbira sa ġimagħtejn wara l-bidu tat-trattament għal HCV.

Amiodarone għandu jintuża biss f'pazjenti li jieħdu Vosevi meta kuri antiarritmiċi alternattivi oħrajn ma jkunux ittollerati jew huma kontraindikati.

Jekk tinħass il-ħtieġa ta' użu fl-istess ħin ta' amiodarone, huwa rakkomandat li għall-ewwel 48 siegħa wara l-għoti flimkien, il-pazjenti jsirilhom monitoraġġ tal-qalb waqt li jinżammu l-isptar, wara dan għandu jsir monitoraġġ tar-rata tal-qalb kuljum waqt visti l-outpatient jew monitoraġġ mill-pazjent innifsu matul tal-inqas l-ewwel ġimagħtejn ta' trattament.

Minhabba l-half-life twila ta' amiodarone, għandu jitwettaq ukoll monitoraġġ tal-qalb kif spjegat hawn fuq għall-pazjenti li jkunu waqqfu amiodarone fl-aħħar ftit xhur u li ser jinbdew fuq Vosevi.

Il-pazjenti kollha li fl-istess waqt qed jużaw amiodarone jew li użawh reċentement għandhom jiġu avżati dwar is-sintomi ta' bradikardija u mblokkar tal-qalb u għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku b'mod urġenti jekk jesperjenzawhom.

#### Infezzjoni b'HCV/HBV fl-istess ħin

M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' Vosevi f'pazjenti b'infezzjoni fl-istess ħin b'HCV/virus tal-epatite B (HBV). Każijiet ta' riattivazzjoni tal-HBV, xi whud minnhom fatali, ġew irrappurtati matul jew wara l-kura b'DAAs. L-iskrinjar għal HBV għandu jitwettaq fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tal-kura. Pazjenti infettati bl-HCV/HBV fl-istess ħin jinsabu f'riskju għal riattivazzjoni ta' HBV, u-għalhekk għandhom jiġu sorveljati u ġestiti skont il-linji gwida kliniċi attwali.

### Indeboliment tal-kliewi

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR - estimated glomerular filtration rate] < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) u b'ESRD li jkunu jehtiegu l-emodjalisi. Vosevi jista' jintuza f'dawn il-pazjenti minghajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattamenti rilevanti (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

### Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Vosevi mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Klassi A ta' CPT). Vosevi mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (Klassi B jew C ta' CPT) (ara sezzjoni 5.2).

### Pazjenti bi trapjant tal-fwied

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

### L-użu ma' indutturi moderati ta' P-gp jew indutturi moderati ta' CYP

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

### L-użu ma' inibituri qawwija ta' OATP1B

Prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija ta' OATP1B (eż. ciclosporin) jistgħu jżidu b'mod sostanzjali l-konċentrazzjonijiet ta' voxilaprevir fil-plażma, li s-sigurtà tagħhom ma ġietx stabbilita. L-għoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' OATP1B ma' Vosevi mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

### L-użu ma' ċerti korsijiet antiretrovirali tal-HIV

Vosevi ntwerha li jżid l-esponiment għal tenofovir meta jintuza flimkien ma' kors tal-HIV li jkun fih tenofovir disoproxil fumarate u sustanza li ttejjeb il-farmakokinetika (pharmacokinetic enhancer) tiegħu (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambitu ta' Vosevi u tas-sustanza li ttejjeb il-farmakokinetika tiegħu ma ġietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-għoti ta' Vosevi flimkien mal-pillola kombinata ta' doża fissa, li fiha elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate jew tenofovir disoproxil fumarate mogħtija fl-istess ħin ma' inibitur tal-protease tal-HIV imsaħħaħ (boosted) (eż. darunavir), għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikulari f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li jkunu qed jirċievu Vosevi fl-istess ħin ma' elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate jew ma' tenofovir disoproxil fumarate u inibitur tal-protease tal-HIV imsaħħaħ, 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 DAA. Il-livelli tal-glukożju ta' pazjenti bid-dijabete li jibdeu terapija DAA 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 DAA.

### Eċċipjenti

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Minhabba li Vosevi fih sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir, kwalunkwe interazzjoni li għet identifikata ma' dawn is-sustanzi attivi individwalment tista' sseħh b'Vosevi.

### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

#### Il-potenzjal li Vosevi jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn

Velpatasvir u voxilaprevir huma inibituri tat-trasportaturi tal-medicina P-gp, il-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein), il-polypeptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP - organic anion-transporting polypeptide) 1B1 u OATP1B3. L-għoti flimkien ta' Vosevi ma' prodotti mediċinali oħra li huma sottostrati ta' dawn it-trasportaturi jista' jżid l-esponiment ta' prodotti mediċinali bħal dawn. Il-prodotti mediċinali li huma sottostrati sensitivi ta' dawn it-trasportaturi u li għalihom livelli miżjuda tal-plażma huma assoċjati ma' avvenimenti serji huma kontraindikati (ara Tabella 2). Dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) u rosuvastatin (sottostrat ta' OATP1B u BCRP) huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 2).

#### Il-potenzjal li prodotti mediċinali oħrajn jaffettwaw Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir huma sottostrati tat-trasportaturi tal-medicina P-gp u BCRP. Velpatasvir u voxilaprevir huma sottostrati tat-trasportaturi tal-medicina OATP1B1 u OATP1B3. *In vitro*, rata bil-mod taċ-ċiklu metaboliku (slow metabolic turnover) ta' velpatasvir kienet osservata primarjament b'CYP2B6, CYP2C8 u CYP3A4 u ta' voxilaprevir primarjament b'CYP3A4.

#### *Prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal Vosevi fil-plażma*

Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' P-gp u/jew indutturi qawwija ta' CYP2B6, CYP2C8, jew CYP3A4 (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin u St. John's wort) jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' sofosbuvir, velpatasvir u/jew voxilaprevir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Vosevi. L-użu ta' prodotti mediċinali bħal dawn ma' Vosevi hu kontraindikati (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 2).

Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati ta' P-gp u/jew indutturi moderati ta' CYP (eż. efavirenz, modafinil, oxcarbazepine jew rifapentine), jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' sofosbuvir, velpatasvir u/jew voxilaprevir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Vosevi. L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali bħal dawn mhuwiex rakkomandat ma' Vosevi (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 2).

#### *Prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-esponiment għal Vosevi fil-plażma*

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu P-gp jew BCRP jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' sofosbuvir, velpatasvir jew voxilaprevir fil-plażma. Prodotti mediċinali li jinibixxu OATP1B, CYP2B6, CYP2C8, jew CYP3A4 jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' velpatasvir jew voxilaprevir fil-plażma. L-użu ta' inibituri qawwija ta' OATP1B (eż. ciclosporin) ma' Vosevi mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 2). Interazzjonijiet klinikament sinifikanti ta' prodotti mediċinali ma' Vosevi medjati permezz ta' inibituri ta' P-gp, BCRP u CYP mhuwiex mistennija. Vosevi jista' jintgħata flimkien ma' inibituri ta' P-gp, BCRP u CYP.

## Interazzjonijiet farmakodinamiċi

### Pazjenti kkurati b'antagonisti tal-vitamina K

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

### L-impatt ta' terapija b'DAA fuq mediċini metabolizzati mill-fwied

Il-farmakokinetika ta' mediċini li huma metabolizzati mill-fwied (eż. sustanzi immunosoppressivi bħal inibituri ta' calcineurin) tista' tiġi affettwata minn bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt terapija b'DAA, relatati mat-tneħħija tal-HCV.

### Pazjenti kkurati bi prodotti mediċinali li fihom ethinylestradiol

L-użu fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali li fihom ethinylestradiol jista' jżid ir-riskju ta' żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT) u hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 2).

### Interazzjonijiet bejn Vosevi u prodotti mediċinali oħrajn

It-Tabella 2 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' "↔", estenda aktar "↑", jew estenda inqas "↓" mill-limiti determinati minn qabel tal-interazzjoni). L-interazzjonijiet tal-prodott mediċinali deskritti huma bbażati fuq studji mwettqa b'sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, il-komponenti tiegħu (sofosbuvir, velpatasvir, u/jew voxilaprevir), jew huma interazzjonijiet imbassra tal-prodott mediċinali li jistgħu jseħħu b'Vosevi. It-tabella ma tinkludix kollox.

**Tabella 2: Interazzjonijiet bejn Vosevi u prodotti mediċinali oħrajn**

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkaniżmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) <sup>a,b</sup>				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>SUSTANZI LI JNAQQSU L-AĊIDI</b>					
<i>Antaċidi</i>					
eż. Aluminium jew magnesium hydroxide; calcium carbonate  (Żieda fil-pH gastriku tnaqqas is-solubilità ta' velpatasvir)	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Huwa rakkomandat li l-għoti ta' antaċidu u Vosevi jiġi separat b'4 sigħat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) <sup>a,b</sup>				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Antagonisti tar-riċetturi H<sub>2</sub></i>					
Famotidine (40 mg doża waħda) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg doża waħda) <sup>c</sup>  Famotidine mogħti fl-istess hin ma' Vosevi  Cimetidine <sup>d</sup> Nizatidine <sup>d</sup> Ranitidine <sup>d</sup>  (Żieda fil-pH gastriku tnaqqas is-solubilità ta' velpatasvir)	<i>Osservati:</i> Sofosbuvir	↔	↔		Antagonisti tar-riċetturi H <sub>2</sub> jistgħu jingħataw fl-istess hin ma' jew f'ħinijiet differenti minn dawk ta' Vosevi f' doża li ma taqbiżx doži komparabbli ma' famotidine 40 mg darbtejn kuljum.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Famotidine (40 mg doża waħda) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg doża waħda) <sup>c</sup>  Famotidine iddożat 12-il siegħa qabel Vosevi  (Żieda fil-pH gastriku tnaqqas is-solubilità ta' velpatasvir)	<i>Osservati:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
<i>Inibituri tal-pompa tal-protoni</i>					
Omeprazole (20 mg darba kuljum) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg doża waħda) <sup>c</sup>  Omeprazole iddożat sagħtejn qabel Vosevi  Lansoprazole <sup>d</sup> Rabeprazole <sup>d</sup> Pantoprazole <sup>d</sup> Esomeprazole <sup>d</sup>  (Żieda fil-pH gastriku tnaqqas is-solubilità ta' velpatasvir)	<i>Osservati:</i> Sofosbuvir	↓ 0.77 (0.65, 0.91)	↓ 0.73 (0.67, 0.79)		Inibituri tal-pompa tal-protoni jistgħu jingħataw ma' Vosevi f' doża li ma taqbiżx doži komparabbli ma' omeprazole 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0.43 (0.38, 0.49)	↓ 0.46 (0.41, 0.52)		
	Voxilaprevir	↓ 0.76 (0.69, 0.85)	↔		
Omeprazole (20 mg darba kuljum) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg doża waħda) <sup>c</sup>  Omeprazole iddożat 4 sigħat wara Vosevi  (Żieda fil-pH gastriku tnaqqas is-solubilità ta' velpatasvir)	<i>Osservati:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.49 (0.43, 0.55)	↓ 0.49 (0.43, 0.55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		



Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) <sup>a,b</sup>				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIARRITMIĊI</b>					
Amiodarone	L-effett fuq il-koncentrazzjonijiet ta' amiodarone, voxilaprevir, velpatasvir, u sofosbuvir mhux magħruf.				L-ghoti flimkien ta' amiodarone ma' kors li fih sofosbuvir jista' jwassal għal bradikardija sintomatika serja. Uża biss jekk ma tkun disponibbli ebda alternattiva oħra. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib jekk dan il-prodott mediċinali jingħata ma' Vosevi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
Digoxin	L-interazzjoni giet studjata biss b'velpatasvir. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				L-ghoti flimkien ta' Vosevi ma' digoxin jista' jżid il-koncentrazzjoni ta' digoxin. Jeħtieġ li jkun hemm kawtela u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-koncentrazzjoni terapewtika ta' digoxin.
Digoxin (0.25 mg doża waħda) <sup>c</sup> + velpatasvir (100 mg doża waħda)  (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-effett fuq l-esponiment għal velpatasvir ma għex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				
	<i>Osservata:</i> Digoxin	↑ 1.88 (1.71, 2.08)	↑ 1.34 (1.13, 1.60)		
<b>ANTIKOAGULANTI</b>					
Dabigatran etexilate (75 mg doża waħda) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg doża waħda) + voxilaprevir (100 mg doża waħda) <sup>f</sup>  (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-effett fuq il-koncentrazzjonijiet ta' sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir ma għex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi hu kontraindikata ma' dabigatran etexilate (ara sezzjoni 4.3).
	<i>Osservata:</i> Dabigatran	↑ 2.87 (2.61, 3.15)	↑ 2.61 (2.41, 2.82)		
Edoxaban  (Inibizzjoni ta' OATP1B1)	L-interazzjoni ma għetx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Edoxaban (metabolit attiv) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				L-ghoti flimkien ta' Vosevi ma' edoxaban mhux irrakkomandat. F'każ li l-użu ta' inibitur dirett ta' Xa jitqies neċessarju, jistgħu jitqiesu apixaban jew rivaroxaban.
Antagonisti tal-vitamina K  (Il-funzjoni tal-fwied tinbidel waqt il-kura b'Vosevi).	L-interazzjoni ma għetx studjata.				Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR meta Vosevi jingħata flimkien mal-antagonisti kollha tal-vitamina K.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) <sup>a,b</sup>				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>MEDIĊINI ANTIKONVULŻIVI</b>					
Phenytoin Phenobarbital  (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi hu kontraindikata ma' phenobarbital u phenytoin (ara sezzjoni 4.3).
Carbamazepine  (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi hu kontraindikata ma' carbamazepine (ara sezzjoni 4.3).
	<i>Osservata:</i> Sofosbuvir	↓ 0.52 (0.43, 0.62)	↓ 0.52 (0.46, 0.59)		
<b>ANTIFUNGALI</b>					
Ketoconazole  (Inibizzjoni ta' P-gp u CYP3A)	L-interazzjoni giet studjata biss b'velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Vosevi jew ketoconazole.
Ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum) + velpatasvir (100 mg doża waħda) <sup>f</sup>	L-effett fuq l-esponiment għal ketoconazole ma ghex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Ketoconazole				
Itraconazole <sup>d</sup> Posaconazole <sup>d</sup> Isavuconazole <sup>d</sup>  (Inibizzjoni ta' P-gp u CYP3A)	<i>Osservata:</i> Velpatasvir	↑ 1.29 (1.02, 1.64)	↑ 1.71 (1.35, 2.18)		
Voriconazole  (Inibizzjoni ta' CYP3A)	L-interazzjoni giet studjata biss b'voxilaprevir. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Vosevi jew voriconazole.
Voriconazole (200 mg darbtejn kuljum) + voxilaprevir (100 mg doża waħda) <sup>f</sup>	<i>Osservata:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1.84 (1.66, 2.03)		

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) <sup>a,b</sup>				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIMIKOBATTERIĊI</b>					
Rifampicin (doża waħda)  (Inibizzjoni ta' OATP1B)	L-interazzjoni giet studjata biss b'velpatasvir u voxilaprevir.  <i>Mistennija:</i> ↔ Rifampicin ↔ Sofosbuvir				Vosevi hu kontraindikata ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.3).
Rifampicin (600 mg doża waħda) + velpatasvir (100 mg doża waħda) <sup>f</sup>	<i>Osservati:</i> Velpatasvir	↑ 1.28 (1.05, 1.56)	↑ 1.46 (1.17, 1.83)		
Rifampicin (600 mg doża waħda) + voxilaprevir (100 mg doża waħda) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↑ 11.10 (8.23, 14.98)	↑ 7.91 (6.20, 10.09)		
Rifampicin (doża multipla)  (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-effett fuq l-esponiment għal rifampicin ma għex studjat.  <i>Mistennija:</i> ↔ Rifampicin				
Rifampicin (600 mg darba kuljum) + sofosbuvir (400 mg doża waħda) <sup>f</sup>	<i>Osservati:</i> Sofosbuvir	↓ 0.23 (0.19, 0.29)	↓ 0.28 (0.24, 0.32)		
Rifampicin (600 mg darba kuljum) + velpatasvir (100 mg doża waħda) <sup>f</sup>	Velpatasvir	↓ 0.29 (0.23, 0.37)	↓ 0.18 (0.15, 0.22)		
Rifampicin (600 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg doża waħda) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↔	↓ 0.27 (0.23, 0.31)		
Rifabutin  (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir  <i>Osservata:</i> Sofosbuvir				Vosevi hu kontraindikata ma' rifabutin (ara sezzjoni 4.3).
		↓ 0.64 (0.53, 0.77)	↓ 0.76 (0.63, 0.91)		
Rifapentine  (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				L-ghoti flimkien ta' Vosevi ma' rifapentine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) <sup>a,b</sup>				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HIV: INIBITURI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE</b>					
Tenofovir disoproxil fumarate  (Inibizzjoni ta' P-gp)	Intwera li Vosevi jzid l-esponiment għal tenofovir (inibizzjoni ta' P-gp). Kien hemm żieda fl-esponiment għal tenofovir (AUC u C <sub>max</sub> ) ta' madwar 40% matul il-kura b'Vosevi flimkien ma' darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine.  Pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil fumarate u Vosevi fl-istess waqt 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) <sup>g</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) <sup>f, h</sup>  (Induzzjoni ta' CYPs)	L-interazzjoni giet studjata biss b'sofosbuvir/velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↓ Voxilaprevir				L-ghoti flimkien ta' Vosevi ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
<i>Osservati:</i>					
Efavirenz	↔	↔	↔		
Sofosbuvir	↑ 1.38 (1.14, 1.67)	↔			
Velpatasvir	↓ 0.53 (0.43, 0.64)	↓ 0.47 (0.39, 0.57)	↓ 0.43 (0.36, 0.52)		
Emtricitabine/rilpivirine/ tenofovir alafenamide (200/25/25 mg darba kuljum) <sup>i</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg darba kuljum) <sup>f</sup>	<i>Osservati:</i>				Mhux mehtieg aġġustament fid-doża ta' Vosevi jew emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide.
Rilpivirine	↔	↔	↔		
Sofosbuvir	↔	↔			
Velpatasvir	↔	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) <sup>a,b</sup>				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi				
	Attiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>					
<b>SUSTANZI ANTIVIRALI KONTRA GHALL-HIV: INIBITURI TAL-PROTEASE TAL-HIV</b>									
<b>Atazanavir</b> imsaħħaħ b'ritonavir (300 + 100 mg doża waħda) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg doża waħda) <sup>f</sup>  (Inibizzjoni ta' OATP1B, P-gp u CYP3A)	L-effett fuq l-esponiment għal atazanavir u ritonavir ma ġiex studjat.				L-ghoti flimkien ta' Vosevi ma' atazanavir hu mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' voxilaprevir. L-ghoti flimkien ta' Vosevi ma' korsijiet li fihom atazanavir mhuwiex rakkomandat.				
	<i>Mistennija:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir								
	<i>Osservati:</i> Sofosbuvir					↑ 1.29 (1.09, 1.52)	↑ 1.40 (1.25, 1.57)		
	Velpatasvir					↑ 1.29 (1.07, 1.56)	↑ 1.93 (1.58, 2.36)		
Voxilaprevir				↑ 4.42 (3.65, 5.35)	↑ 4.31 (3.76, 4.93)				
<b>Darunavir</b> imsaħħaħ b'ritonavir (800 + 100 mg darba kuljum) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum) <sup>j</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg darba kuljum) <sup>f</sup>  (Inibizzjoni ta' OATP1B, P-gp u CYP3A)	<i>Osservati:</i> Darunavir				↔	↔	↓ 0.66 (0.58, 0.74)		
	Ritonavir				↑ 1.60 (1.47, 1.75)	↑ 1.45 (1.35, 1.57)	↔		
	Sofosbuvir				↓ 0.70 (0.62, 0.78)	↔			
	Velpatasvir				↔	↔	↔		
	Voxilaprevir				↑ 1.72 (1.51, 1.97)	↑ 2.43 (2.15, 2.75)	↑ 4.00 (3.44, 4.65)		
Lopinavir  (Inibizzjoni ta' OATP1B)	L-interazzjoni ma ġiex studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				L-ghoti flimkien ta' Vosevi ma' korsijiet li fihom lopinavir mhuwiex rakkomandat.				
<b>SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HIV: INIBITURI TA' INTEGRASE</b>									
<b>Raltegravir</b> (400 mg darbtejn kuljum) <sup>k</sup> + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum) <sup>j</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) <sup>f, h</sup>	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'sofosbuvir/velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Voxilaprevir				Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Vosevi, raltegravir jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.				
	<i>Osservati:</i> Raltegravir						↔	↔	↓ 0.79 (0.42, 1.48)
	Sofosbuvir						↔	↔	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) <sup>a,b</sup>				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate (150/150/200 mg/10 mg darba kuljum)<sup>l</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg darba kuljum)<sup>f</sup></b>  (Inibizzjoni ta' OATP1B, P-gp/BCRP u CYP3A)	<i>Osservati:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1.32 (1.17, 1.49)	Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Vosevi jew elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate.
	Cobicistat	↔	↑ 1.50 (1.44, 1.58)	↑ 3.50 (3.01, 4.07)	
	Tenofovir	↓ 0.79 (0.68, 0.92)	↔		
	Sofosbuvir	↑ 1.27 (1.09, 1.48)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.46 (1.30, 1.64)	
	Voxilaprevir	↑ 1.92 (1.63, 2.26)	↑ 2.71 (2.30, 3.19)	↑ 4.50 (3.68, 5.50)	
Dolutegravir (50 mg darba kuljum) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) <sup>h</sup>	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'sofosbuvir/velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Voxilaprevir				Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Vosevi jew dolutegravir.
	<i>Osservati:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>SUPPLIMENTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX</b>					
St. John's wort  (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi hu kontraindikata ma' St. John's wort (ara sezzjoni 4.3).
<b>INIBITURI TA' HMG-CoA REDUCTASE</b>					
Atorvastatin	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'sofosbuvir/ velpatasvir. <i>Mistennija:</i> ↔ Voxilaprevir				Atorvastatin jista' jingħata ma' Vosevi b'doża li ma taqbiżx atorvastatin 20 mg.
Atorvastatin (40 mg doża waħda) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) <sup>f</sup>	<i>Osservata:</i> atorvastatin	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	↑ 1.5 (1.5, 1.6)		

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) <sup>a,b</sup>				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Rosuvastatin	L-effett fuq sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi hu kontraindikat ma' rosuvastatin (ara sezzjoni 4.3).
Rosuvastatin (10 mg doża waħda) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg darba kuljum) <sup>f</sup>  (Inibizzjoni ta' OATP1B u BCRP)	<i>Osservata:</i> Rosuvastatin	↑ 18.9 (16.2, 22.0)	↑ 7.4 (6.7, 8.2)		
Pravastatin	L-effett fuq sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Pravastatin jista' jingħata ma' Vosevi f' doża li ma taqbiżx pravastatin 40 mg.
Pravastatin (40 mg doża waħda) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg darba kuljum) <sup>f</sup>  (Inibizzjoni ta' OATP1B)	<i>Osservata:</i> Pravastatin	↑ 1.89 (1.53, 2.34)	↑ 2.16 (1.79, 2.60)		
Statins oħrajn  (Inibizzjoni ta' OATP1B)	L-effett fuq fluvastatin, lovastatin, pitavastatin u simvastatin ma ġiex studjat.				Interazzjonijiet ma' inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ma jistgħux jiġu esklużi. L-għoti flimkien ma' Vosevi mhux rakkomandat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) <sup>a,b</sup>				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANALĠESIĊI NARKOTIĊI</b>					
Methadone	L-interazzjoni giet studjata biss b' sofosbuvir <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Vosevi jew methadone.
Methadone (Terapija ta' manteniment b' methadone [30 sa 130 mg/kuljum]) + sofosbuvir (400 mg darba kuljum) <sup>f</sup>	<i>Osservati:</i> R-methadone	↔	↔	↔	
	S-methadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.30 (1.00, 1.69)		
<b>IMMUNOSOPPRESSANTI</b>					
Ciclosporin (600 mg doża waħda) <sup>f</sup> + sofosbuvir (400 mg doża waħda) <sup>c</sup>  (Inibizzjoni ta' OATP1B jew P-gp jew BCRP)	<i>Osservati:</i> Ciclosporin	↔	↔		L-għoti flimkien ta' Vosevi ma' ciclosporin mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2.54 (1.87, 3.45)	↑ 4.53 (3.26, 6.30)		
Ciclosporin (600 mg doża waħda) <sup>c</sup> + velpatasvir (100 mg doża waħda) <sup>f</sup>	Ciclosporin	↔	↓ 0.88 (0.78, 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.56 (1.22, 2.01)	↑ 2.03 (1.51, 2.71)		
Ciclosporin (600 mg doża waħda) <sup>c</sup> + voxilaprevir (100 mg doża waħda) <sup>f</sup>	Ciclosporin	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19.0 (14.1, 25.6)	↑ 9.4 (7.4, 12.0)		
Tacrolimus	L-effett fuq l-esponiment għal velpatasvir jew voxilaprevir ma gíex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Vosevi jew tacrolimus fil-bidu tal-għoti tagħhom flimkien. Wara, jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ mill-qrib u l-possibbiltà ta' agġustament fid-doża ta' tacrolimus.
Tacrolimus (5 mg doża waħda) <sup>c</sup> + sofosbuvir (400 mg doża waħda) <sup>f</sup>	<i>Osservati:</i> Tacrolimus	↓ 0.73 (0.59, 0.90)	↑ 1.09 (0.84, 1.40)		
	Sofosbuvir	↓ 0.97 (0.65, 1.43)	↑ 1.13 (0.81, 1.57)		



Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) <sup>a,b</sup>				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>KONTRAĊETTIVI ORALI</b>					
Norgestimate/ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/0.25 mg/ethinyl estradiol 0.025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg darba kuljum) <sup>f</sup>	<i>Osservati:</i> Norelgestromin	↔	↔	↔	Vosevi hu kontraindikata ma' prodotti mediċinali li fihom ethinylestradiol (ara sezzjoni 4.3). Għandhom jitqiesu metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni (eż. kontraċezzjoni bi progestin biss jew metodi mhux ormonali).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinyl estradiol	↔	↔	↔	
<b>STIMULANTI</b>					
Modafinil (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L interazzjoni ma' għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				L-għoti flimkien ta' Vosevi ma' modafinil mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

- Proporzjon medju (90% CI) tal-farmakokinetika tal-mediċini mogħtija flimkien tal-prodotti mediċinali tal-istudju waħedhom jew flimkien. L-ebda effett = 1.00.
- L-istudji kollha dwar l-interazzjonijiet tweekt f'voluntiera f'saħħithom.
- Medda ta' inqas minn 70% li fiha ma jseħħu l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi.
- Dawn huma prodotti mediċinali fi klassi fejn interazzjonijiet simili jistgħu jiġu mbassra.
- Limitu tal-bijoekwivalenza / ekwivalenza 80-125%.
- Medda ta' 70-143% li fiha ma jseħħu l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi.
- Mogħti bhala kombinazzjoni ta' doża fissa ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir DF.
- Mogħti bhala kombinazzjoni ta' doża fissa ta' sofosbuvir, velpatasvir.
- Mogħti bhala kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine, rilpivirine, u tenofovir alafenamide.
- Mogħti bhala kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate.
- Medda ta' 50-200% li fiha ma jseħħu l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi.
- Mogħti bhala kombinazzjoni ta' doża fissa ta' elvitegravir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir alafenamide.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### Tqala

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

##### *Sofosbuvir*

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

Ma kienu possibbli li l-marġni tal-esponiment li ntlahqu għal sofosbuvir fil-firien jiġu stmati b'mod sħiħ meta mqabbla mal-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

##### *Velpatasvir*

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

##### *Voxilaprevir*

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

Bhala miżura ta' prekawzjoni, l-użu ta' Vosevi mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala.

## Treddiġh

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

*Data* farmakokinetika fl-annimali wriet li kien hemm l-eliminazzjoni ta' velpatasvir u l-metaboliti ta' sofosbuvir fil-ħalib. Meta mogħti lil firien li kienu qed iredgħu, voxilaprevir ġie osservat fil-plażma tal-frieħ li kienu qed jerdgħu.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Għalhekk, Vosevi m'għandux jintuza waqt it-treddiġh.

## Fertilità

M'hemm l-ebda *data* fil-bnedmin dwar l-effett ta' Vosevi fuq il-fertilità. Studji f'annimali ma wrewx effetti tossiċi ta' sofosbuvir, velpatasvir jew voxilaprevir fuq il-fertilità.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi kliniċi ta' Fażi 2 u 3, il-proporzjon ta' pazjenti li waqfu jiehdu l-kura b'mod permanenti minħabba reazzjonijiet avversi kien ta' 0.1% għal pazjenti li ngħataw sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal 8 ġimgħat. Fl-istudji kliniċi piviali ta' Fażi 2 u 3 ma kien hemm l-ebda pazjent li ngħata sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal 12-il ġimgħa li waqaf jieħu l-kura b'mod permanenti minħabba reazzjonijiet avversi.

#### Sommarju ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-valutazzjoni tar-reazzjonijiet avversi għal Vosevi hija bbażata fuq *data* dwar is-sigurtà minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma pprezentati fit-Tabella 3. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1000$ ) jew rari ħafna ( $< 1/10,000$ ).

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-medicina identifikati b'Vosevi**

Frekwenza	Reazzjoni avversa tal-medicina
<i>Disturbi fis-sistema nervuza:</i>	
Komuni hafna	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni hafna	dijarea, dardir
Komuni	uġiġh ta' żaqq, nuqqas ta' aptit, rimettar
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda:</i>	
Komuni	raxx
Mhux komuni	anġjoedima <sup>a</sup>
<i>Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Komuni	mijaġġja
Mhux komuni	spażmi fil-muskoli
<i>Investigazzjonijiet tal-laboratorju:</i>	
Komuni	żieda fil-bilirubina totali

a. Reazzjoni avversa identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom sofosbuvir/velpatasvir

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-valutazzjoni tas-sigurtà ta' Vosevi f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 12-il sena u aktar hija bbażata fuq *data* minn 21 pazjent li qatt ma rċiew DAA fil-passat b'infezzjoni bl-HCV tal-ġenotip 1, 2, 3, jew 4 (mingħajr ċirrozi) li ġew ittrattati b'Vosevi għal 8 ġimgħat fi prova klinika open-label ta' Fażi 2 (studju 1175). Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' Vosevi fl-adulti.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Arritmiji kardijaċi*

Każijiet ta' bradikardija severa u mblockkar tal-qalb ġew osservati meta korsijiet li fihom sofosbuvir jintużaw flimkien ma' amiodarone u/jew ma' prodotti mediċinali oħrajn li jbaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

#### *Disturbi fil-gilda*

Frekwenza mhux magħrufa: Is-sindrome ta' Stevens-Johnson

### Anormalitajiet tal-laboratorju

#### *Bilirubina totali*

Fil-provi tal-Fażi 3 ġew osservati żidiet fil-bilirubina totali ta' inqas minn jew daqs 1.5 x l-ogħla limitu tan-normal f'4% tal-pazjenti mingħajr ċirrozi u f'10% tal-pazjenti b'ċirrozi kumpensata, minħabba inibizzjoni ta' OATP1B1 u OATP1B3 permezz ta' voxilaprevir. Il-livelli ta' bilirubina totali naqsu wara t-tlestija tal-kura b'Vosevi.

### Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Is-sigurtà ta' sofosbuvir f'kombinazzjoni ta' doża fissa ma' ledipasvir jew velpatasvir ġiet studjata f'154 pazjent b'ESRD li kienu jeħtieġu emodijalisi (Studju 4062 u Studju 4063). F'dan l-ambjent, l-esponiment għall-metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir żdied b'20 darba, u dan jaqbeż il-livelli li fihom ġew osservati reazzjonijiet avversi fi provi ta' qabel l-użu kliniku. F'dan is-sett ta' *data* limitata dwar is-sigurtà klinika, ir-rata ta' avvenimenti avversi u mwiet ma' żdiditx b'mod ċar minn dak li hu mistenni f'pazjenti b'ESRD.

## 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 mniżżla f'Appendiċi V**.

### **4.9 Doża eċċessiva**

L-ogħla doži dokumentati ta' sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir kienu doži waħdanin ta' 1,200 mg, 500 mg, u 900 mg, rispettivament. Fi studji fuq voluntiera adulti f'saħħithom b'sofosbuvir u velpatasvir, ma kien hemm l-ebda effetti mhux mixtieqa osservati f'dawn il-livelli ta' doża, u l-avvenimenti avversi kienu simili fil-frekwenza u fis-severità għal dawk irrapportati fil-gruppi tal-placebo. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni f'pazjenti li ngħataw voxilaprevir 900 mg kienu dijarea (34%), dardir (17%) u wġiġħ ta' ras (9%).

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'Vosevi. Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità. Il-kura ta' doża eċċessiva b'Vosevi tikkonsisti minn miżuri ġenerali ta' sostenn li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. L-omodjalizi tista' tneħhi b'mod effiċjenti l-metabolit predominanti ta' sofosbuvir li jiċċirkola fid-dem, GS-331007, bi proporzjon ta' estrazzjoni (extraction ratio) ta' 53%. Mhuwiex probabbli li emodjalizi tirriżulta fi tneħhija sinifikanti ta' velpatasvir jew voxilaprevir minhabba li velpatasvir u voxilaprevir jintrabtu ħafna mal-proteini tal-plażma.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; Antivirali li jaġixxu direttament, Kodiċi ATC: **J05AP56**

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sofosbuvir huwa inibitur pan-ġenotipiku tal-RNA-dependent RNA polymerase NS5B ta' HCV, li hu meħtieġ għar-replikazzjoni virali. Sofosbuvir hu promediċina (prodrug) nucleotide li jgħaddi minn metabolizmu intraċellulari biex jiffirma l-uridine analogue triphosphate (GS-461203) farmakoloġikament attiv, li jista' jiġi inkorporat għal-RNA ta' HCV mill-NS5B polymerase u jaġixxi bħala terminatur tal-katina. F'assay bijokimiku, GS-461203 inibixxa l-attività ta' polymerase ta' NS5B rikombinati mill-ġenotipi 1b, 2a, 3a u 4a tal-HCV. GS-461203 la hu inibitur tad-DNA u RNA polymerases tal-bniedem, u lanqas mhu inibitur ta' RNA polymerase mitokondrijali.

Velpatasvir huwa inibitur pan-ġenotipiku tal-HCV li jimmira għall-proteina NS5A tal-HCV, li hija meħtieġa għar-replikazzjoni virali.

Voxilaprevir huwa inibitur pan-ġenotipiku tal-protease NS3/4A tal-HCV. Voxilaprevir jaġixxi bħala inibitur nonkovalenti u reversibbli tal-protease NS3/4A.

#### Attività antivirali

Il-valuri ta' 50% tal-konċentrazzjoni effettiva ( $EC_{50}$  - 50% effective concentration) ta' sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir meta mqabbla ma replicons ta' tul sħiħ (full-length) jew kimeriċi li jikkodifikaw sekwenzi ta' protease NS5B, NS5A u NS3 mill-istrains tal-laboratorju huma pprezentati fit-Tabella 4. Il-valuri ta'  $EC_{50}$  ta' sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir meta mqabbla ma' iżolati kliniċi huma pprezentati fit-Tabella 5.

**Tabella 4: L-attività ta' sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir meta mqabbla ma' replicons tal-laboratorju ta' tul shih (full-length) jew kimeriċi**

Ġenotip tar-replicons	Sofosbuvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>	Velpatasvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>	Voxilaprevir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>
1a	40	0.014	3.9 <sup>c</sup>
1b	110	0.016	3.3 <sup>c</sup>
2a	50	0.005-0.016 <sup>c</sup>	3.7-4.5 <sup>c</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0.002-0.006 <sup>c</sup>	1.8-6.6 <sup>f</sup>
3a	50	0.004	6.1 <sup>f</sup>
4a	40	0.009	2.9 <sup>c</sup>
4d	33	0.004	3.2 <sup>c</sup>
5a	15 <sup>b</sup>	0.021-0.054 <sup>d</sup>	1.9 <sup>f</sup>
6a	14-25 <sup>b</sup>	0.006-0.009	3.0-4.0 <sup>e</sup>
6e	NA	0.130 <sup>d</sup>	0.33 <sup>f</sup>
6n	NA	NA	2.9 <sup>f</sup>

NA: Mhux disponibbli

- Valur medju minn esperimenti multipli tal-istess replicon tal-laboratorju.
- Ir-replicons 1b kimeriċi stabbli li jgħorru ġeni NS5B minn ġenotip 2b, 5a jew 6a ntuzaw għall-ittestjar.
- Data minn strains differenti ta' replicons ta' NS5A ta' tul shih jew replicons ta' NS5A kimeriċi li jgħorru ġeni ta' NS5A ta' tul shih li fihom polimorfizmi ta' L31 jew M31.
- Data minn replicon ta' NS5A kimeriku li jgħorr l-amino acidi 9-184 ta' NS5A.
- Linji ta' ċelluli stabbli li jesprimu replicons li jikkodifikaw għal Renilla luciferase.
- Data miksuba minn replicons transfettati temporanjament.

**Tabella 5: L-attività ta' sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir kontra replicons temporanji li fihom NS5A, NS5B jew protease NS3 minn iżolati kliniċi**

Ġenotip tar-replicons	Replicons li fihom NS5B minn iżolati kliniċi		Replicons li fihom NS5A minn iżolati kliniċi		Replicons li fihom protease NS3 minn iżolati kliniċi	
	Għadd ta' iżolati kliniċi	EC <sub>50</sub> medjan ta' sofosbuvir, nM (medda)	Għadd ta' iżolati kliniċi	EC <sub>50</sub> medjan ta' velpatasvir, nM (medda)	Għadd ta' iżolati kliniċi	EC <sub>50</sub> medjan ta' voxilaprevir, nM (medda)
1a	67	62 (29-128)	23	0.019 (0.011-0.078)	58	0.59 (0.14-19.16)
1b	29	102 (45-170)	34	0.012 (0.005-0.500)	29	0.50 (0.19-2.87)
2a	1	28	8	0.011 (0.006-0.364)	18	2.8 (1.78-6.72)
2b	14	30 (14-81)	16	0.002 (0.0003-0.007)	43	2.1 (0.92-8.3)
3a	106	81 (24-181)	38	0.005 (0.002-1.871)	32	6.3 (1.3-21.48)
4a	NA	NA	5	0.002 (0.001-0.004)	58	0.52 (0.12-1.7)
4d	NA	NA	10	0.007 (0.004-0.011)	11	0.85 (0.41-1.1)
4r	NA	NA	7	0.003 (0.002-0.006)	1	1.15 NA
5a	NA	NA	42	0.005 (0.001-0.019)	16	1.8 (0.87-5.63)
6a	NA	NA	26	0.007 (0.0005-0.113)	15	2.7 (0.23-7.35)
6e	NA	NA	15	0.024 (0.005-0.433)	12	0.2 (0.12-0.43)

NA: Mhux disponibbli

Il-preżenza ta' 40% serum tal-bniedem ma kellha l-ebda effett fuq l-attività kontra HCV ta' sofosbuvir iżda naqqset l-attività kontra HCV ta' velpatasvir u voxilaprevir bi 13-il darba u 6.8 darbiet, rispettivament, kontra replicons tal-ġenotip 1a tal-HCV.

## Reżistenza

### *F'koltura ta' ċelluli*

Għal sofosbuvir, intgħażlet is-sostituzzjoni S282T f'NS5B fir-replicons tal-ġenotip 1-6 u kienet assoċjata ma' suxxettibilità mnaqqa b'minn 2 sa 18-il darba għal sofosbuvir.

Għal velpatasvir fir-replicons tal-ġenotip 1-6, sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza magħżulin f'2 ġenotipi jew iktar kienu L31I/V u Y93H. Mutagenesi diretta lejn is-sit ta' varjanti assoċjati mar-reżistenza (RAVs - resistance associated variants) għal NS5A wriet 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 RAV individwali ttestjat f'ġenotipi 2a, 4a jew 5a ma ta tnaqqis ta' > 100 darba fis-suxxettibilità għal velpatasvir.

Għal voxilaprevir fir-replicons tal-ġenotip 1-6, sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza magħżulin f'2 ġenotipi jew iktar kienu Q41H, A156V/T/L u D168E/H/Y. Mutagenesi diretta lejn is-sit ta' RAVs f'NS3 magħrufa wriet li sostituzzjonijiet li jagħtu tnaqqis ta' > 100 darba fis-suxxettibilità għal voxilaprevir huma A156V, A156T jew A156L f'ġenotip 1a, 1b, 2a, 3a u 4. L-ebda RAV individwali ttestjat f'ġenotipi 2b, 5a jew 6a ma ta tnaqqis ta' > 100 darba fis-suxxettibilità għal voxilaprevir.

Kemm għal velpatasvir kif ukoll għal voxilaprevir, kombinazzjonijiet ta' RAVs ħafna drabi wrew tnaqqis ikbar fis-suxxettibilità minn RAVs individwali waħedhom.

### *Reżistenza inkroċjata f'koltura ta' ċelluli*

Voxilaprevir huwa attiv *in vitro* kontra l-maġġoranza ta' RAVs f'NS3 li jikkonferixxu reżistenza għall-inibituri tal-protease NS3/4A tal-ewwel generazzjoni. Barra minn hekk, velpatasvir huwa attiv *in vitro* kontra l-maġġoranza ta' RAVs f'NS5A li jikkonferixxu reżistenza għal ledipasvir u daclatasvir. Sofosbuvir, velpatasvir, u voxilaprevir kienu attivi b'mod sħiħ kontra sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal klassijiet oħrajn ta' DAAs b'mekkaniżmi ta' azzjoni differenti, eż. voxilaprevir kien attiv b'mod sħiħ kontra RAVs għal NI f'NS5A u NS5B.

### *Fi studji kliniċi*

#### *Studji f'pazjenti adulti li rċievew DAA fil-passat*

Mill-263 pazjent li rċievew inibitur NS5A fil-passat ikkurati b'sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal 12-il ġimgha f'POLARIS-1 (ara Tabella 10), 7 minn 263 (3%) pazjent (2 bil-ġenotip 1, 4 bil-ġenotip 3, u 1 bil-ġenotip 4) ma kisbux rispons viroloġiku sostnut (SVR12 - sustained virologic response) u kkwalifikaw għal analiżi ta' reżistenza; 6 irkadew u 1 esperjenza avvanz viroloġiku b'*data* farmakokinetika konsistenti ma' nuqqas ta' aderenza mal-kura. Il-pazjent bil-ġenotip 1a u b'avvanz viroloġiku żviluppa l-RAVs L31M u Y93H f'NS5A. Pazjent wiehed bil-ġenotip 4d li rkada żviluppa l-RAV Y93H f'NS5A. Ma ħarġu l-ebda RAVs għal inibituri tan-nukleoside (NI - nucleoside inhibitor) f'NS3, NS5A, jew NS5B fil-5 pazjenti l-oħra li rkadew.

Mill-182 pazjent li rċievew DAA fil-passat ikkurati b'sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal 12-il ġimgha f'POLARIS-4 (ara Tabella 11), 1 minn 182 (1%) pazjent irkada u kkwalifika għal analiżi ta' reżistenza. Ma ħarġu l-ebda RAVs għal NI f'NS3, NS5A, jew NS5B f'dan il-pazjent infettat bil-ġenotip 1a tal-HCV.

#### *Studji f'pazjenti adulti li qatt ma rċievew DAA fil-passat*

Fil-grupp ta' kura ta' 8 ġimghat b'sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir f'POLARIS-2 (ara Tabella 12), total ta' 21 minn 501 (4%) pazjent (16 bil-ġenotip 1, 2 bil-ġenotip 2, 2 bil-ġenotip 4, u 1 bil-ġenotip 5) ikkwalifikaw għal analiżi ta' reżistenza minhabba rkaduta. Minn dawn il-21 pazjent, pazjent wiehed kellu virus li fih fiġġu RAVs Q30R u L31M f'NS5A fil-falliment. Ma ħarġu l-ebda RAVs għal NI f'NS3 u NS5B f'xi hadd minn dawn il-21 pazjent fil-falliment. Fil-grupp ta' kura ta' 12-il ġimgha b'sofosbuvir/velpatasvir, total ta' 3 minn 440 (1%) pazjent (2 bil-ġenotip 1, 1 bil-ġenotip 4) ikkwalifikaw għal analiżi ta' reżistenza minhabba rkaduta. Minn dawn it-3 pazjenti, pazjent wiehed (33%) kellu virus li fih fiġġu RAVs Y93N f'NS5A fil-falliment. Ma ħarġu l-ebda RAVs għal NI f'NS3 u NS5B f'xi hadd minn dawn it-3 pazjenti.

Fil-grupp ta' kura ta' 8 ġimghat b' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir f' POLARIS-3 (ara Tabella 14), 2 minn 110 (2%) pazjenti (ġenotip 3) ikkwalifikaw għal analiżi ta' rezistenza minhabba rkaduta. Ma hargu l-ebda RAVs għal NI f' NS3, NS5A, jew NS5B f' xi hadd minn dawn il-pazjenti. Fil-grupp ta' kura ta' 12-il ġimgha b' sofosbuvir/velpatasvir, 2 minn 109 (2%) pazjenti ikkwalifikaw għal analiżi ta' rezistenza minhabba falliment viroloġiku. Dawn iż-żewġ pazjenti kellhom virus li fih fiġġu RAVs Y93H f' NS5A fil-falliment. Ma hargu l-ebda RAVs għal NI f' NS3 u NS5B f' xi hadd minn dawn il-pazjenti.

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

*Studji f' pazjenti adulti li rċievew DAA fil-passat*

Saru analiżijiet biex jesploraw l-assoċjazzjoni bejn RAVs f' NS3 u NS5A preeżistenti fil-linja bażi u r-rizultat tal-kura għal pazjenti li fil-passat kienu ġew ikkurati b' korsijiet ta' DAA u rċievew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal 12-il ġimgha f' POLARIS-1 u POLARIS-4. Dawn huma murija fit-Tabella 6.

**Tabella 6: SVR12 f' pazjenti li rċievew DAA fil-passat bi jew minghajr RAVs f' NS3 jew NS5A fil-linja bażi skont l-istudju**

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal 12-il ġimgha	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
L-ebda RAVs f' NS3 jew NS5A	98% (42/43)	99% (85/86)
Kwalunkwe RAV f' NS3 jew NS5A	97% (199/205)	100% (83/83)
NS3 Biss	100% (9/9)	100% (39/39)
NS5A Biss	97% (120/124)	100% (40/40)
NS3 u NS5A	97% (70/72)	100% (4/4)
RAVs mhux iddeterminati kemm għal NS3 kif ukoll għal NS5A <sup>a</sup>	100% (12/12)	100% (10/10)

a. Pazjenti b' falliment fis-sekwenzar tal-ġeni NS3 u/jew NS5A.

SVR12 inkiseb fi 18 minn 19-il (95%) pazjent li kellhom RAVs għal NI f' NS5B fil-linja bażi f' POLARIS-1, inklużi 2 pazjenti li kellhom virus bl-RAV S282T għal NI f' NS5B flimkien ma' RAVs f' NS5A fil-linja bażi. F' POLARIS-4, total ta' 14-il pazjent kellhom virus b' RAVs għal NI f' NS5B fil-linja bażi u kollha kisbu SVR12.

*Studji f' pazjenti adulti li qatt ma rċievew DAA fil-passat*

Saru analiżijiet biex jesploraw l-assoċjazzjoni bejn RAVs f' NS3 u NS5A preeżistenti fil-linja bażi u r-rizultat tal-kura għal pazjenti li fil-passat ma kinux ġew ikkurati b' korsijiet ta' DAA u rċievew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal 8 ġimghat f' POLARIS-2 u POLARIS-3. Dawn huma murija fit-Tabella 7.

**Tabella 7: SVR12 f' pazjenti li qatt ma rċievew DAA fil-passat bi jew minghajr RAVs f' NS3 jew NS5A fil-linja bażi skont l-istudju**

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal 8 ġimghat	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
L-ebda RAVs f' NS3 jew NS5A	98% (224/229)	98% (80/82)
Kwalunkwe RAV f' NS3 jew NS5A	94% (234/250)	100% (23/23)
NS3 Biss	91% (100/110)	100% (2/2)
NS5A Biss	95% (114/120)	100% (20/20)
NS3 u NS5A	100% (20/20)	100% (1/1)
RAVs mhux iddeterminati kemm għal NS3 kif ukoll għal NS5A <sup>a</sup>	100% (19/19)	100% (3/3)

a. Pazjenti b' falliment fis-sekwenzar tal-ġeni NS3 u/jew NS5A.

SVR12 inkiseb fid-39 pazjent kollha li kellhom RAVs għal NI f'NS5B fil-linja bażi f'POLARIS-2 u 2 minn 3 (67%) pazjenti f'POLARIS-3. L-RAV S282T għal NI f'NS5B ma giet osservata fl-ebda pazjent fl-istudji POLARIS-2 u POLARIS-3. Fost pazjenti bil-ġenotip 1a f'POLARIS-2, SVR12 kien ta' 87% (53/61) għal dawk b'RAVs Q80K/L/R u 94% (99/105) għal dawk mingħajr RAVs Q80K/L/R.

#### *Studju f'pazjenti pedjatriċi*

Inkisbu sekwenzi ta' NS3, NS5A, u NS5B fil-linja bażi għal 21 pazjent pedjatriku b'età minn 12-il sena sa inqas minn 18-il sena li qatt ma rċievew trattament b'korsijiet ta' DAA fil-passat fi studju ta' Fażi 2. Mill-21 pazjent, ġew osservati RAVs għal NI f'NS3, NS5A u/jew NS5B fil-linja bażi f'1, 10, u 3 pazjenti, rispettivament. Wara trattament b'Vosevi għal 8 ġimgħat, SVR12 inkiseb fil-21 pazjent kollha, inkluzi l-pazjenti kollha li kellhom RAVs għal NI f'NS3, NS5A u/jew NS5B fil-linja bażi.

#### Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) kienet evalwata f'erba' studji tal-Fażi 3 fl-adulti, żewġ studji f'pazjenti li rċievew DAA fil-passat u żewġ studji f'pazjenti li qatt ma rċievew DAA fil-passat, b'infjezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 sa 6 mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kumpensata, kif muri fil-qosor fit-Tabella 8. Id-demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi għall-istudji kollha huma ddettaljati fit-Tabella 9.

**Tabella 8: Studji mwettqa b'Vosevi**

<b>Studju</b>	<b>Popolazzjoni</b>	<b>Ferghat u tul tal-istudju (Għadd ta' pazjenti kkurati)</b>	<b>Detalji addizzjonali dwar l-istudju</b>
POLARIS-1 (il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	Pazjenti li rċievew inibitur ta' NS5A fil-passat, GT1-6, bi jew mingħajr ċirrozi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX għal 12-il ġimgħa (N=263)</li> <li>• Placebo għal 12-il ġimgħa (N=152)</li> </ul>	Studju kkontrollat bi placebo li fih il-pazjenti b'infjezzjoni GT1 ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal SOF/VEL/VOX jew placebo għal 12-il ġimgħa. Pazjenti b'infjezzjoni GT2-6 ġew irregistrati fil-grupp ta' 12-il ġimgħa ta' SOF/VEL/VOX biss.
POLARIS-4 (kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	Pazjenti li rċievew DAA fil-passat (li ma rċievewx inibitur ta' NS5A), GT1-6, bi jew mingħajr ċirrozi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX għal 12-il ġimgħa (N=182)</li> <li>• SOF/VEL għal 12-il ġimgħa (N=151)</li> </ul>	Pazjenti b'infjezzjoni GT1-3 kienu magħzula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal SOF/VEL/VOX jew SOF/VEL għal 12-il ġimgħa. Pazjenti b'infjezzjoni GT4-6 ġew irregistrati fil-grupp ta' 12-il ġimgħa ta' SOF/VEL/VOX biss.
POLARIS-2 (kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	Pazjenti li qatt ma rċievew DAA fil-passat, GT 1, 2, 4, 5, jew 6, bi jew mingħajr ċirrozi GT 3 mingħajr ċirrozi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX għal 8 ġimgħat (N=501)</li> <li>• SOF/VEL għal 12-il ġimgħa (N=440)</li> </ul>	Pazjenti b'GT1-4 kienu magħzula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal SOF/VEL/VOX għal 8 ġimgħat jew SOF/VEL għal 12-il ġimgħa. Pazjenti b'infjezzjoni GT5-6 ġew irregistrati fil-grupp ta' 8 ġimgħat ta' SOF/VEL/VOX biss.
POLARIS-3 (kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	Pazjenti li qatt ma rċievew DAA fil-passat b'GT 3 u ċirrozi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX għal 8 ġimgħat (N=110)</li> <li>• SOF/VEL għal 12-il ġimgħa (N=109)</li> </ul>	Il-pazjenti kienu magħzula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal SOF/VEL/VOX għal 8 ġimgħat jew SOF/VEL għal 12-il ġimgħa.

DAA (direct-acting antiviral): antivirali li jaġixxi direttament; GT: ġenotip; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir



**Tabella 9: Demografika u karatteristiċi fil-linja bażi għall-pazjenti rreġistrati f'POLARIS-1, -2, -3 u -4**

Dispożizzjoni tal-pazjent	Studji b'Pazjenti li rċievew DAA fil-passat		Studji b'Pazjenti li qatt ma rċievew DAA fil-passat	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Età (snin) medjana (medda)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Sess Maskili	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
<i>Razza</i>				
Suwed/Afro-Amerikani	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Bojod	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Ispaniċi/Latini	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
<i>Ġenotip</i>				
Ġenotip 1a	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
Ġenotip 1b	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
Ġenotip 2	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
Ġenotip 3	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)
Ġenotip 4	5% (22)	5.7% (19)	13% (120)	0
Ġenotip 5	< 1% (1)	0	2% (18)	0
Ġenotip 6	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
RNA ta' HCV ≥ 800,000 IU/mL	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Ċirrozi kumpensata	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)
<i>Post</i>				
L-Istati Uniti	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
Mhux l-Istati Uniti	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

Il-valuri tal-RNA ta' HCV fis-serum tkejlju matul l-istudji kliniċi bl-użu tat-test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verżjoni 2.0) bl-aktar limitu ta' kwantifikazzjoni baxx (LLOQ - lower limit of quantification) ta' 15 IU għal kull mL. Rispons viroloġiku sostnut (SVR12), li ġie definit bħala RNA ta' HCV ta' inqas minn LLOQ wara 12-il ġimgha wara l-waqfien tal-kura, kien il-punt aħhari primarju għad-determinazzjoni tar-rata ta' kura tal-HCV.

*Studji kliniċi f'pazjenti li rċievew DAA fil-passat  
Adulti li rċievew inibitur ta' NS5A fil-passat (POLARIS-1)*

It-Tabella 10 tippreżenta l-SVR12 skont il-ġenotip tal-HCV għall-prova POLARIS-1. Iż-żmien medjan bejn falliment preċedenti b'DAA u l-ewwel doża ta' Vosevi għall-pazjenti rreġistrati f'POLARIS-1 kien ta' 39 ġimgha (medda: 11-il ġimgha sa 299 ġimgha). L-ebda pazjent fil-grupp tal-plaċebo ma kiseb SVR4.

**Tabella 10: SVR12 f'pazjenti li rċievew inibitur ta' NS5A fil-passat skont il-ġenotip tal-HCV fl-istudju POLARIS-1\***

	SOF/VEL/VOX għal 12-il ġimgha (n = 263)								
	Total (il-GTs kollha) <sup>a</sup> (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Total <sup>b</sup> (n = 150)					
SVR12	96% (253/263)	96% (97/101)	100% (45/45)	97% (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91% (20/22)	100% (1/1)	100% (6/6)
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>									
Falliment viroloġiku waqt il-kura <sup>c</sup>	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Rikaduta <sup>d</sup>	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6

	SOF/VEL/VOX għal 12-il ġimgha (n = 263)								
	Total (il-GTs kollha) <sup>a</sup> (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Total <sup>b</sup> (n = 150)					
Ohrajn <sup>c</sup>	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = ġenotip

\* L-inibituri ta' NS5A l-aktar komuni ta' qabel kienu ledipasvir (LDV) (51%), daclatasvir (27%), u ombitasvir (11%).

a. Pazjent wiehed b'ġenotip mhux iddeterminat kiseb SVR12.

b. Erba' pazjenti kellhom sottotipi tal-ġenotip 1 li ma kinux il-ġenotip 1a jew il-ġenotip 1b; l-4 pazjenti kollha kisbu SVR12.

ċ. Id-*data* farmakokinetika għal pazjent wiehed b'falliment viroloġiku waqt il-kura kienet konsistenti ma' nuqqas ta' aderenza mal-kura.

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

e. Ohrajn jinkludu pazjenti b'*data* nieqsa u dawk li waqfu jiehdu l-kura qabel is-soppressjoni viroloġika.

#### Adulti li rċivew DAA fil-passat li ma kinux irċivew inibitur ta' NS5A (POLARIS-4)

It-Tabella 11 tippreżenta l-SVR12 skont il-ġenotip tal-HCV u r-rizultat viroloġiku għall-prova POLARIS-4. Iż-żmien medjan bejn falliment preċedenti b'DAA u l-ewwel doża ta' Vosevi jew sofosbuvir/velpatasvir għall-pazjenti rreġistrati f'POLARIS-4 kien ta' 76 ġimgha (medda: 10 ġimghat sa 549 ġimgha).

**Tabella 11: SVR12 skont il-ġenotip tal-HCV u r-rizultat viroloġiku fl-istudju POLARIS-4**

	SOF/VEL/VOX għal 12-il ġimgha (n = 182)	SOF/VEL għal 12-il ġimgha (n = 151)
<b>SVR12 globali</b>	<b>98% (178/182)</b>	<b>90% (136/151)</b>
Ġenotip 1	97% (76/78)	91% (60/66)
Ġenotip 1a	98% (53/54)	89% (39/44)
Ġenotip 1b	96% (23/24)	95% (21/22)
Ġenotip 2	100% (31/31)	97% (32/33)
Ġenotip 3	96% (52/54)	85% (44/52)
Ġenotip 4	100% (19/19)	0/0
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>		
Falliment viroloġiku waqt il-kura <sup>a</sup>	0/182	1% (1/151)
Rikaduta <sup>b</sup>	1% (1/182)	9% (14/150)
Ohrajn <sup>c</sup>	2% (3/182)	0/151

a. Il-maġġoranza (85%) tal-pazjenti fil-passat ma rnexxewx f'kors li fih sofosbuvir.

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

ċ. Ohrajn jinkludu pazjenti b'*data* nieqsa u dawk li waqfu jiehdu l-kura qabel is-soppressjoni viroloġika.

#### Studji kliniċi f'pazjenti li qatt ma rċivew DAA fil-passat

Adulti li qatt ma rċivew DAA fil-passat b'infazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, jew 6 (POLARIS-2)

It-Tabella 12 tippreżenta l-SVR12 skont il-ġenotip tal-HCV u r-rizultat viroloġiku għall-prova POLARIS-2.

**Tabella 12: SVR12 skont il-ġenotip tal-HCV u r-riżultat viroloġiku fl-istudju POLARIS-2\***

	<b>SOF/VEL/VOX għal 8 ġimghat (n = 501)</b>	<b>SOF/VEL għal 12-il ġimgha (n = 440)</b>
<b>SVR12 globali<sup>a</sup></b>	<b>95% (477/501)</b>	<b>98% (432/440)</b>
Ġenotip 1 <sup>b</sup>	93% (217/233)	98% (228/232)
Ġenotip 1a	92% (155/169)	99% (170/172)
Ġenotip 1b	97% (61/63)	97% (57/59)
Ġenotip 2	97% (61/63)	100% (53/53)
Ġenotip 3	99% (91/92)	97% (86/89)
Ġenotip 4	94% (59/63)	98% (56/57)
Ġenotip 5	94% (17/18)	0/0
Ġenotip 6	100% (30/30)	100% (9/9)
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>		
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/501	0/440
Rikaduta <sup>c</sup>	4% (21/498)	1% (3/439)
Oħrajn <sup>d</sup>	1% (3/501)	1% (5/440)

\* 23% tal-pazjenti rreġistrati f'POLARIS-2 kienu rċiew kura qabel b'kors ibbażat fuq interferon.

a. Żewġ pazjenti b'ġenotip mhux iddeterminat fil-grupp SOF/VEL/VOX kisbu SVR12.

b. Żewġ pazjenti kellhom sottotipi tal-ġenotip 1 li ma kinux il-ġenotip 1a jew il-ġenotip 1b; iż-żewġ pazjenti kisbu SVR12.

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

d. Oħrajn jinkludu pazjenti b'*data* nieqsa u dawk li waqfu jiehdu l-kura qabel is-soppressjoni viroloġika.

Il-kura b'Vosevi għal 8 ġimghat f'POLARIS-2 ma wrietx nuqqas ta' inferjorità għat-trattament b'sofosbuvir/velpatasvir għal 12-il ġimgha b'margni speċifikata minn qabel ta' -5%. Id-differenza f'SVR12 irriżultat minhabba rata iktar baxxa ta' rispons f'pazjenti b'infazzjoni bil-ġenotip 1a u/jew ċirrozi. F'pazjenti bil-ġenotip 1a mingħajr ċirrozi kkurati b'Vosevi għal 8 ġimghat, ir-riżultat kien influwenzat mill-fatturi li ġejjin fil-linja bazi: BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, RAVs Q80K/L/R, IL28B mhux CC, RNA ta' HCV  $\geq$  800,000 IU/mL. L-SVR12 kien ta' 98% fost dawk b'żewġ fatturi jew inqas u 81% fost dawk bi tliet jew erba' fatturi. It-Tabella 13 tippreżenta l-SVR12 skont il-ġenotip tal-HCV skont l-istatus taċ-ċirrozi għall-prova POLARIS-2.

**Tabella 13: SVR12 skont il-ġenotip tal-HCV u r-riżultat viroloġiku f'pazjenti li rċiew Vosevi għal 8 ġimghat mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi fl-istudju POLARIS-2**

	<b>SOF/VEL/VOX għal 8 ġimghat</b>	
	<b>Mingħajr Ċirrozi (411/501)</b>	<b>B'Ċirrozi (90/501)</b>
<b>SVR12 globali<sup>a</sup></b>	<b>96% (395/411)</b>	<b>91% (82/90)</b>
Ġenotip 1 <sup>b</sup>	94% (162/172)	90% (55/61)
Ġenotip 1a	92% (109/118) <sup>c</sup>	90% (46/51)
Ġenotip 1b	98% (52/53)	90% (9/10)
Ġenotip 2	96% (47/49)	100% (14/14)
Ġenotip 3	99% (90/91)	100% (1/1)
Ġenotip 4	96% (51/53)	80% (8/10)
Ġenotip 5	94% (16/17)	100% (1/1)
Ġenotip 6	100% (27/27)	100% (3/3)
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>		
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/411	0/90
Rikaduta <sup>d</sup>	3% (14/409)	8% (7/89)
Oħrajn <sup>e</sup>	< 1% (2/411)	1% (1/90)

a. Żewġ pazjenti mingħajr ċirrozi b'ġenotip mhux iddeterminat fil-grupp SOF/VEL/VOX kisbu SVR12.

b. Pazjent wiehed mingħajr ċirrozi kellu sottotip tal-ġenotip 1 li ma kinux il-ġenotip 1a jew il-ġenotip 1b; il-pazjent kiseb SVR12.

c. L-SVR12 huwa ta' 89% f'pazjenti bil-ġenotip 1a rreġistrati f'postijiet fl-Istati Uniti u ta' 97% f'pazjenti bil-ġenotip 1a rreġistrati f'postijiet mhux fl-Istati Uniti.

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

e. Oħrajn jinkludu pazjenti b'*data* nieqsa u dawk li waqfu jiehdu l-kura qabel is-soppressjoni viroloġika.

*Adulti li qatt ma rċewew DAA fil-passat b'infazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3 u ċirrozi kumpensata (POLARIS-3)*

It-Tabella 14 tippreżenta l-SVR12 u r-riżultat viroloġiku għall-istudju POLARIS-3.

**Tabella 14: SVR12 u riżultat viroloġiku fl-istudju POLARIS-3 (ġenotip 3 tal-HCV b'ċirrozi kumpensata)\***

	<b>SOF/VEL/VOX għal 8 ġimgħat (n = 110)</b>	<b>SOF/VEL għal 12-il ġimgħa (n = 109)</b>
SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>		
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/110	1% (1/109)
Rikaduta <sup>a</sup>	2% (2/108)	1% (1/107)
Oħrajn <sup>b</sup>	2% (2/110)	2% (2/109)

\* 29% tal-pazjenti rreġistrati f'POLARIS-3 kienu rċewew kura minn qabel b'kors ibbażat fuq interferon.

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

b. Oħrajn jinkludu pazjenti b'*data* nieqsa u dawk li waqfu jiehdu l-kura qabel is-soppressjoni viroloġika.

*Adulti li qabel kienu ttrattati b'korsijiet li fihom sofosbuvir/velpatasvir*

Vosevi għal 12-il ġimgħa ġie evalwat f'pazjenti li qabel kienu ttrattati b'kors li fih sofosbuvir/velpatasvir. Iż-żmien medjan għal trattament mill-ġdid kien ta' 414-il jum (firxa 198-1271). Mill-31 pazjent irreġistrati, 74% (23/31) kienu rġiel, 81% (25/31) kienu bojod, 71% (22/31) kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem fil-linja bażi ta' < 30 kg/m<sup>2</sup>, 48% (15/31) kellhom ċirrozi kkumpensata, 58% (18/31) kienu rċewew sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir qabel, u 42% (13/31) kienu rċewew sofosbuvir u velpatasvir qabel. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom infazzjoni ta' HCV ta' ġenotip 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) jew ġenotip 3 (26% (8/31)). Ir-rata globali ta' SVR12 kienet ta' 100% (31/31).

*Anzjani*

L-istudju kliniċi ta' Vosevi kienu jinkludu 189 pazjent li kellhom 65 sena jew aktar (17% tan-numru totali ta' pazjenti fl-istudju kliniċi tal-Fażi 2 u 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.

*Popolazzjoni pedjatrika*

L-effikaċja ta' 8 ġimgħat ta' trattament b'sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HCV b'età ta' 12-il sena jew aktar ġiet evalwata fi prova klinika open-label ta' Fażi 2 (Studju 1175) f'21 pazjent li qatt ma rċewew DAA fil-passat.

Mill-21 pazjent ittrattati, l-età medjana kienet ta' 14-il sena (medda: 12-16); 62% tal-pazjenti kienu nisa, 76% kienu Bojod, 5% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi; 10% kienu Ispaniċi/mill-Amerika Latina. Il-piż medju kien ta' 54% (medda: 38-86 kg); l-indiċi tal-massa tal-ġisem medju kien ta' 20.5 kg/m<sup>2</sup> (medda: 17-32 kg/m<sup>2</sup>); u 52% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' ≥ 800,000 IU/mL. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'HCV tal-ġenotip 1, 2, 3, u 4 kienu ta' 29%, 19%, 43%, u 10%; u l-ebda pazjent ma kellu ċirrozi magħrufa. Il-maġġoranza tal-pazjenti (76%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali. B'mod globali, ir-rata ta' SVR12 kienet ta' 100%.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Il-propjetajiet farmakokinetiċi ta' sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir u voxilaprevir ġew evalwati f'individwi adulti f'saħħithom u f'pazjenti b'epatite Ċ kronika.

### *Sofosbuvir*

Wara l-ghoti mill-halq ta' Vosevi, sofosbuvir ġie assorbit malajr u l-oghla konċentrazzjoni medjana fil-plażma ġiet osservata sagħtejn wara d-doża. L-oghla konċentrazzjoni medjana ta' GS-331007 fil-plażma ġiet osservata 4 sigħat wara d-doża. Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV, il-medji tal-AUC<sub>0-24</sub> u s-C<sub>max</sub> fl-istat fiss għal sofosbuvir (n = 1038) kienu 1665 ng•siegħa/mL u 678 ng/mL, rispettivament; il-medji tal-AUC<sub>0-24</sub> u s-C<sub>max</sub> fl-istat fiss għal GS-331007 (n = 1593) kienu 12834 ng•siegħa/mL u 744 ng/mL, rispettivament. L-AUC<sub>0-24</sub> u s-C<sub>max</sub> ta' sofosbuvir u GS-331007 kienu simili f'individwi adulti f'saħħithom u f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV.

### *Velpatasvir*

L-oghla konċentrazzjonijiet medjani ta' velpatasvir ġew osservati 4 sigħat wara d-doża. Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV, il-medji tal-AUC<sub>0-24</sub> u s-C<sub>max</sub> fl-istat fiss għal velpatasvir (n = 1595) kienu 4041 ng•siegħa/mL u 311 ng/mL, rispettivament. Meta mqabbla ma' pazjenti f'saħħithom (n = 137), l-AUC<sub>0-24</sub> u s-C<sub>max</sub> ta' velpatasvir kienu 41% aktar baxxi u 39% aktar baxxi, rispettivament, f'pazjenti infettati bl-HCV.

### *Voxilaprevir*

L-oghla konċentrazzjonijiet medjani ta' voxilaprevir ġew osservati 4 sigħat wara d-doża. Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV, il-medji tal-AUC<sub>0-24</sub> u s-C<sub>max</sub> fl-istat fiss għal voxilaprevir (n = 1591) kienu 2577 ng•siegħa/mL u 192 ng/mL, rispettivament. Meta mqabbla ma' pazjenti f'saħħithom (n = 63), l-AUC<sub>0-24</sub> u s-C<sub>max</sub> ta' voxilaprevir it-tnejn kienu 260% oghla f'pazjenti infettati bl-HCV.

### *Effetti tal-ikel*

Meta Vosevi jew il-komponenti tiegħu meħuda flimkien ingħataw mal-ikel, l-AUC<sub>0-inf</sub> u s-C<sub>max</sub> ta' sofosbuvir kienu 64% sa 144% u 9% sa 76% oghla, rispettivament; l-AUC<sub>0-inf</sub> u s-C<sub>max</sub> ta' velpatasvir kienu 40% sa 166% u 37% sa 187% oghla, rispettivament; u l-AUC<sub>0-inf</sub> u s-C<sub>max</sub> ta' voxilaprevir kienu 112% sa 435% u 147% sa 680% oghla, rispettivament. L-AUC<sub>0-inf</sub> ta' GS-331007 ma nbidlitx u s-C<sub>max</sub> kien 19% sa 35% aktar baxx meta Vosevi jew il-komponenti tiegħu flimkien ingħataw mal-ikel.

### Distribuzzjoni

Sofosbuvir jintrabat b'rata ta' madwar 61-65% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem u l-irbit hu indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-medicina fuq il-medda ta' 1 µg/mL sa 20 µg/mL. L-irbit ta' GS-331007 mal-proteini kien minimu fil-plażma tal-bniedem. Wara doża waħda ta' 400 mg ta' [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir f'individwi f'saħħithom, il-proporzjon ta' radjuattività ta' [<sup>14</sup>C] tad-demmm meta mqabbel mal-plażma kien ta' madwar 0.7.

Velpatasvir jintrabat b'rata ta' > 99% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem u l-irbit hu indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-medicina fuq il-medda ta' 0.09 µg/mL sa 1.8 µg/mL. Wara doża waħda ta' 100 mg ta' [<sup>14</sup>C]-velpatasvir f'individwi f'saħħithom, il-proporzjon ta' radjuattività ta' [<sup>14</sup>C] tad-demmm meta mqabbel mal-plażma kien ivarja bejn 0.5 u 0.7.

Voxilaprevir jintrabat b'rata ta' madwar > 99% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem. Wara doża waħda ta' 100 mg ta' [<sup>14</sup>C]-voxilaprevir f'individwi f'saħħithom, il-proporzjon ta' radjuattività ta' [<sup>14</sup>C] tad-demmm meta mqabbel mal-plażma kien ivarja bejn 0.5 u 0.8.

### Bijotrasformazzjoni

Sofosbuvir jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied biex jifforma n-nucleoside analogue triphosphate farmakologikament attiv GS-461203. Il-passaġġ ta' attivazzjoni metabolika jinvolvi idrolisi sekwenzjali tal-parti carboxyl ester ikkatalizzata minn cathepsin tal-bniedem A (CatA) jew carboxylesterase 1 (CES1) u qsim ta' phosphoramidate mill-proteina histidine triad li tintrabat man-nucleotide 1 (HINT1 - histidine triad nucleotide-binding protein 1) segwita minn fosforilazzjoni permezz tas-sensjela ta' reazzjonijiet ta' 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 m' għandux attività kontra HCV *in vitro*. Wara doża orali waħda ta' 400 mg ta' [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, GS-331007 jammonta għal madwar > 90% tal-esponiment sistemiku totali.

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

Voxilaprevir huwa primarjament sottostrat ta' CYP3A4 b' ċiklu bil-mod. Wara doża waħda ta' 100 mg [<sup>14</sup>C]-voxilaprevir, il-maġġoranza (madwar 91%) tar-radjuattività fil-plażma kienet il-mediċina oriġinali. Il-hydrolysed u dehydrogenated voxilaprevir kienu l-metaboliti maġġuri identifikati fil-plażma tal-bniedem. Voxilaprevir mhux mibdul huwa l-ispeċi maġġuri preżenti fl-ippurġar.

### Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 400 mg ta' [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, il-medja tal-irkupru totali tar-radjuattività ta' [<sup>14</sup>C] kienet iktar minn 92%, u kienet tikkonsisti minn madwar 80%, 14%, u 2.5% irkuprata mill-awrina, mill-ippurġar u mill-arja li tintrema 'l barra man-nifs, rispettivament. Il-maġġoranza tad-doża ta' sofosbuvir irkuprata mill-awrina kienet GS-331007 (78%) filwaqt li 3.5% giet irkuprata bħala sofosbuvir. Din id-*data* tindika li t-tneħħija mill-kliewi hi r-rotta maġġuri tat-tneħħija għal GS-331007. Il-medjan tal-half-lives terminali ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 wara l-għoti ta' Vosevi kien ta' 0.5 u 29 siegħa, rispettivament.

Wara doża orali waħda ta' 100 mg ta' [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, il-medja tal-irkupru totali tar-radjuattività ta' [<sup>14</sup>C] kienet ta' 95%, u kienet tikkonsisti f' madwar 94% u 0.4% irkuprata mill-ippurġar u mill-awrina, rispettivament. Velpatasvir mhux mibdul kien l-ispeċi maġġuri preżenti fl-ippurġar li ammonta għal medja ta' 77% tad-doża mogħtija, segwit minn monohydroxylated velpatasvir (5.9%) u desmethylated velpatasvir (3.0%). Din id-*data* tindika li t-tneħħija biljari tal-mediċina oriġinali kienet rotta maġġuri ta' eliminazzjoni għal velpatasvir. Il-medjan tal-half-life terminali ta' velpatasvir wara l-għoti ta' Vosevi kien ta' madwar 17-il siegħa.

Wara doża orali waħda ta' 100 mg ta' [<sup>14</sup>C]-voxilaprevir, il-medja tal-irkupru totali tar-radjuattività ta' [<sup>14</sup>C] kienet ta' 94%, bir-radjuattività kollha mkejla fl-ippurġar u l-ebda radjuattività fl-awrina. Voxilaprevir mhux mibdul kien l-ispeċi maġġuri preżenti fl-ippurġar li ammonta għal medja ta' 40% tad-doża mogħtija. Il-metaboliti ta' voxilaprevir identifikati wkoll fl-ippurġar inkludew des-[methylcyclopropylsulphonamide]-voxilaprevir (22.1%), li huwa fformat intestinalment, dehydro-voxilaprevir (7.5%), u żewġ metaboliti des-[methylcyclopropylsulphonamide]-oxy-voxilaprevir (5.4% u 3.9%). It-tneħħija biljari tal-mediċina oriġinali kienet ir-rotta maġġuri ta' eliminazzjoni għal voxilaprevir. Il-medjan tal-half-life terminali ta' voxilaprevir wara l-għoti ta' Vosevi kien ta' madwar 33 siegħa.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

L-AUCs ta' sofosbuvir u GS-331007 huma kważi proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 200 mg sa 1200 mg. L-AUC ta' velpatasvir tiżdied b' mod iktar minn proporzjonali minn 5 sa 50 mg u b' mod inqas minn proporzjonali minn 50 sa 450 mg, li jindika li l-assorbiment ta' velpatasvir huwa limitat mis-solubilità. L-AUC ta' voxilaprevir (studjat f' kundizzjonijiet wara l-ikel) tiżdied b' mod iktar minn proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 100 sa 900 mg.

### Potenzjal għal interazzjonijiet bejn mediċina u oħra *in vitro* għal sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir huma sottostrati tat-trasportaturi tal-mediċini P-gp u BCRP, filwaqt li GS-331007 mhuwiex. Voxilaprevir, u sa ċertu punt velpatasvir, huma wkoll sottostrati ta' OATP1B1 u OATP1B3. *In vitro*, kien osservat ċiklu metaboliku bil-mod ta' velpatasvir primarjament minn CYP2B6, CYP2C8 u CYP3A4 u ta' voxilaprevir primarjament minn CYP3A4.

Sofosbuvir u GS-331007 mhumiex inibituri tat-trasportaturi tal-mediċini P-gp, BCRP, tal-proteina 2 assoċjata mar-reżistenza għal hafna mediċini (MRP2 - multidrug resistance-associated protein 2), tal-pompa li tesporta l-melħ biljari (BSEP - bile salt export pump), ta' OATP1B1 u OATP1B3 u tat-trasportatur tal-katjoni organiċi (OCT - organic cation transporter) 1 u GS-331007 mhumiex inibitur ta' OAT1, OAT3, OCT2, u tal-proteina ta' estrużjoni ta' hafna mediċini u tat-tossini (MATE - multidrug and toxin extrusion protein) 1. Sofosbuvir u GS-331007 mhumiex inibituri jew indutturi tal-enzimi CYP jew ta' uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Velpatasvir huwa inibitur tat-trasportaturi tal-mediċina P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u OATP2B1, u l-involviment tiegħu fl-interazzjonijiet tal-mediċini ma' dawn it-trasportaturi huwa limitat primarjament għall-proċess ta' assorbiment. F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti, velpatasvir mhumiex inibitur tat-trasportaturi epatiċi BSEP, tal-proteina kotrasportatur tas-sodium taurocholate (sodium taurocholate cotransporter protein) (NTCP), ta' OATP1A2 jew OCT1, tat-trasportaturi renali OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 jew MATE1, jew tal-enzimi CYP jew UGT1A1.

Voxilaprevir huwa inibitur tat-trasportaturi tal-mediċina P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3, u l-involviment tiegħu fl-interazzjonijiet tal-mediċini ma' dawn it-trasportaturi huwa limitat primarjament għall-proċess ta' assorbiment. F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti, voxilaprevir mhumiex inibitur tat-trasportaturi epatiċi OCT1, tat-trasportaturi renali OCT2, OAT1, OAT3 jew MATE1, jew tal-enzimi CYP jew UGT1A1.

#### Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

##### *Razza u sess tal-persuna*

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

##### *Anzjani*

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV uriet li fil-medda ta' età (18 sa 85 sena) analizzata, l-età ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir jew voxilaprevir. Fit-13-il pazjent f'età minn 75 sa 84 sena b'*data* farmakokinetika disponibbli, l-esponiment medju għal voxilaprevir kien 93 % oghla mill-esponiment medju osservat f'pazjenti f'età minn 18-il sena sa 64 sena.

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Sommarju tal-effett ta' gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi (RI - renal impairment) fuq l-esponimenti għall-komponenti ta' Vosevi meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi, kif deskritt fit-test hawn taht, huwa pprovdut fit-Tabella 15.

**Tabella 15: Effett ta' Gradi Differenti ta' Indeboliment tal-Kliewi fuq Esponimenti (AUC) ghal SOF, GS - 331007, Velpatasvir u Voxilaprevir Imqabbla ma' Individwi b'Funzjoni Normali tal-Kliewi**

	Individwi Negattivi ghal HCV					Individwi Infettati bl-HCV	
	RI Haffif (eGFR $\geq$ 50 u <80 mL/ min/1.73m <sup>2</sup> )	RI Moderat (eGFR $\geq$ 30 u <50 mL/ min/1.73m <sup>2</sup> )	RI Sever (eGFR <30 mL/ min/ 1.73m <sup>2</sup> )	ESRD Li Jehtiegu Dijalisi		RI Sever (eGFR <30 mL/ min/ 1.73m <sup>2</sup> )	ESRD Li Jehtiegu Dijalisi
				Moghtija Doza Siegħa Qabel id- Dijalisi	Moghtija Doza Siegħa Wara d- Dijalisi		
Sofosbuvir	1.6 darbiet↑	2.1 darbiet↑	2.7 darbiet↑	1.3 darbiet↑	1.6 darbiet↑	~2 darbiet↑	1.8 darbiet↑
GS-331007	1.6 darbiet↑	1.9 darbiet↑	5.5 darbiet↑	$\geq$ 10 darbiet↑	$\geq$ 20 darba↑	~7 darbiet↑	18-il darba↑
Velpatasvir	-	-	1.5 darbiet↑	-	-	-	1.4 darbiet↑
Voxilaprevir	-	-	1.7 darbiet↑	-	-	-	-

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir giet studjata f'pazjenti adulti li kienu negattivi ghal HCV, b'indeboliment haffif (eGFR  $\geq$  50 u < 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), moderat (eGFR  $\geq$  30 u < 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), u sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) tal-kliewi u pazjenti b'ESRD li kienu jehtiegu l-emodijalizi wara doza wahda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (eGFR > 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). GS-331007 jitnehha b'mod effiċjenti b'emodijalizi b'koeffiċjent ta' estrazzjoni ta' madwar 53%. Wara doza wahda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, emodijalizi ta' 4 sigħat nehhiet madwar 18% tad-doza mogħtija.

F'pazjenti adulti infettati bl-HCV b'indeboliment sever tal-kliewi ttrattati b'sofosbuvir 200 mg flimkien ma' ribavirin (n=10) jew b'sofosbuvir 400 mg flimkien ma' ribavirin (n=10) ghal 24 gimgha jew b'ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) ghal 12-il gimgha, il-farmakokinetika ta' sofosbuvir u GS-331007 kienet konsistenti ma' dik osservata f'pazjenti adulti negattivi ghal HCV b'indeboliment sever tal-kliewi.

Il-farmakokinetika ta' velpatasvir giet studjata b'doza wahda ta' 100 mg ta' velpatasvir f'pazjenti adulti negattivi ghal HCV b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR < 30 mL/min skont Cockcroft-Gault). Voxilaprevir ma jigix eliminat mill-kliewi.

Barra minn hekk, il-farmakokinetika ta' voxilaprevir giet studjata b'doza wahda ta' 100 mg ta' voxilaprevir f'pazjenti adulti negattivi ghal HCV b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR < 30 mL/min skont Cockcroft-Gault). Il-farmakokinetika ta' voxilaprevir ma gietx studjata f'individwi b'ESRD li kienu jehtiegu dijalisi (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir, GS-331007, u velpatasvir giet studjata f'pazjenti infettati bl-HCV b'ESRD li kienu jehtiegu dijalisi ttrattati b'sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg darba kuljum ghal 12-il gimgha, u mqabbla ma' pazjenti minghajr indeboliment tal-kliewi fil-provi ta' Faži 2/3 b'sofosbuvir/velpatasvir.

Għalkemm l-esponimenti għall-kombinazzjoni ta' doza fissa ta' sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir, u voxilaprevir ma gēwx evalwati b'mod dirett f'pazjenti adulti infettati bl-HCV b'ESRD li kienu jehtiegu dijalisi wara għoti ta' Vosevi, l-esponimenti għal sofosbuvir, GS-331007, u velpatasvir huma mistennija li jkunu simili ghal dawk osservati wara għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg f'pazjenti infettati bl-HCV b'ESRD li jehtiegu dijalisi.



### *Indeboliment tal-fwied*

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir kienet studjata wara dożaġġ ta' 7 ijiem ta' 400 mg ta' sofosbuvir f'pazjenti adulti infettati bl-HCV b'indeboliment moderat u sever tal-fwied (Klassi B u Ċ ta' CPT). Imqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, l-AUC<sub>0-24</sub> ta' sofosbuvir kienet 126% u 143% oghla f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied, filwaqt li l-AUC<sub>0-24</sub> ta' GS-331007 kienet 18% u 9% oghla, rispettivament. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti adulti infettati bl-HCV, indikat li ċ-ċirrozi (Klassi A ta' CPT) ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal sofosbuvir u GS-331007.

Il-farmakokinetika ta' velpatasvir kienet studjata b'doża waħda ta' 100 mg ta' velpatasvir f'pazjenti adulti negattivi għal HCV b'indeboliment moderat u sever tal-fwied (Klassi B u Ċ ta' CPT). L-esponiment għal velpatasvir fil-plażma (AUC<sub>inf</sub>) kien simili f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, b'indeboliment sever tal-fwied u f'individwi bħala kontroll b'funzjoni normali tal-fwied. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti adulti infettati bl-HCV, indikat li ċ-ċirrozi (Klassi A ta' CPT) ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal velpatasvir.

Il-farmakokinetika ta' voxilaprevir kienet studjata b'doża waħda ta' 100 mg ta' voxilaprevir f'pazjenti adulti negattivi għal HCV b'indeboliment moderat u sever tal-fwied (Klassi B u Ċ ta' CPT). Imqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, l-AUC<sub>inf</sub> ta' voxilaprevir kienet 299% u 500% oghla f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied, rispettivament. Il-porzjon mhux marbut ta' voxilaprevir kien oghla b'madwar id-doppju f'indeboliment sever tal-fwied meta mqabbel ma' indeboliment moderat tal-fwied jew funzjoni normali tal-fwied. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti adulti infettati bl-HCV indikat li pazjenti b'ċirrozi (Klassi A ta' CPT) kellhom esponiment għal voxilaprevir ta' 73% oghla minn daww mingħajr ċirrozi (ara sezzjoni 4.2).

### *Piż tal-ġisem*

Fl-adulti, il-piż tal-ġisem ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal sofosbuvir, velpatasvir jew voxilaprevir skont analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

L-esponimenti għal sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir, u voxilaprevir f'pazjenti pedjatriki b'età ta' 12-il sena u aktar li kienu qed jirċievu doži orali darba kuljum ta' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 400 mg/100 mg/100 mg kienu simili għal daww fl-adulti.

Il-farmakokinetika ta' Vosevi f'pazjenti pedjatriki b'età ta' inqas minn 12-il sena u li jiżnu inqas minn 30 kg ma gietx stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

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

### Sofosbuvir

Sofosbuvir ma kienx ġenotossiku f'sensiela ta' assays *in vitro* jew *in vivo*, li kienu jinkludu mutageniċità batterjali, aberrazzjoni fil-kromożomi bl-użu ta' limfoċiti tad-demmi periferali umani u assays tal-mikronukleju tal-ġurdien *in vivo*. Ma ġew osservati l-ebda effetti teratoġeniċi fl-istudji tat-tossiċità fl-iżvilupp tal-firien u tal-fniek b'sofosbuvir. Sofosbuvir ma kellu l-ebda effetti avversi fuq l-imġiba, ir-riproduzzjoni, jew l-iżvilupp tal-frieħ fl-istudju fuq l-iżvilupp tal-far qabel u wara t-twelid.

Sofosbuvir ma kienx karċinoġeniku fl-istudji li damu sentejn dwar il-karċinoġeniċità fuq il-ġrieden u l-firien f'esponimenti ta' GS-331007 sa 17-il darba u 10 darbiet oghla, rispettivament mill-esponiment tal-bniedem.

### Velpatasvir

Velpatasvir ma kienx ġenotossiku f'sensiela ta' assays *in vitro* jew *in vivo*, li kienu jinkludu mutageniċità batterjali, aberrazzjoni fil-kromożomi bl-użu ta' limfoċiti tad-demmi periferali umani u assays tal-mikronukleju tal-far *in vivo*.

Velpatasvir ma kienx karċinogeniku fl-istudji dwar karċinogeniċità li damu għaddejjin 26 ġimgħa fuq il-ġrieden transġeniċi u sentejn fuq il-firien b'esponimenti sa 67 darba u 5 darbiet oġhla 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-tossiċità fl-iżvilupp li saru fuq il-ġurdien u l-far b'velpatasvir b'esponimenti tal-AUC bejn wieħed u ieħor 23 u 4 darbiet oġhla, rispettivament, mill-esponiment tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata. Madankollu, effett teratoġeniku possibbli ġie indikat fil-fniek, fejn žieda fil-malformazzjonijiet vixxerali totali ġiet osservata f'annimali esposti b'esponimenti tal-AUC li kienu sa 0.5 darbiet tal-esponiment tal-bniedem bid-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 b'esponimenti tal-AUC madwar 3 darbiet oġhla mill-esponiment tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata.

### Voxilaprevir

Voxilaprevir ma kienx ġenotossiku f'sensiela ta' assays *in vitro* jew *in vivo*, li kienu jinkludu mutaġeniċità batterjali, aberrazzjoni fil-kromożomi bl-użu ta' limfociti tad-demmm periferali uman u assays tal-mikronukleju tal-far *in vivo*.

Ma twettqux studji dwar il-karċinogeniċità għal voxilaprevir.

Voxilaprevir ma kellu ebda effett avvers fuq it-tgħammir u l-fertilità. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fl-istudji dwar it-tossiċità fl-iżvilupp li saru fuq il-far u l-fenek b'voxilaprevir b'esponimenti tal-AUC bejn wieħed u ieħor 141 u 4 darbiet oġhla, rispettivament, mill-esponiment tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Voxilaprevir 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 b'esponimenti tal-AUC madwar 238 darba oġhla mill-esponiment tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Colloidal anhydrous silica  
Copovidone  
Croscarmellose sodium (E468)  
Lactose monohydrate  
Magnesium stearate  
Microcrystalline cellulose (E460)

#### Kisja tar-rita

Iron oxide iswed (E172)  
Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide isfar (E172)  
Macrogol (E1521)  
Polyvinyl alcohol (E1203)  
Talc (E553b)  
Titanium dioxide (E171)

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

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

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal, li fih 28 pillola miksija b'rita b'kolja tal-polyester u desikkant tal-ġell tas-silica.

Daqs tal-pakkett: kartuna ta' barra li fiha flixxun wiehed 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/1/17/1223/001  
EU/1/17/1223/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Lulju 2017

## **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(I) 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) 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 (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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.

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid 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).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

**TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg pilloli miksija b'rita  
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

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

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

**3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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 jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.



**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/1/17/1223/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg pilloli [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

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

**TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg pilloli miksija b'rita  
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' sofosbuvir, 50 mg ta' velpatasvir u 50 mg ta' voxilaprevir.

**3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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 jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

**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/1/17/1223/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg pilloli [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

**Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg pilloli miksija b'rita**

**Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg pilloli miksija b'rita**

sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina 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-medicina għet 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 Vosevi u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vosevi
3. Kif għandek tiehu Vosevi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Vosevi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**Jekk Vosevi gie preskritt lit-tifel/tifla tiegħek, jekk joghġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hija indirizzata lit-tifel/tifla tiegħek (f'dan il-każ jekk joghġbok aqra "it-tifel/tifla tiegħek" minflok "inti").**

### 1. X'inhu Vosevi u għalxiex jintuza

Vosevi hu medicina li fiha s-sustanzi attivi sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir f'pillola waħda. Jinghata għat-trattament ta' infezzjoni virali kronika (għal żmien twil) tal-fwied imsejha epatite C f'pazjenti b'età ta' 12-il sena jew aktar u li jiżnu mill-inqas 30 kg.

Is-sustanzi attivi f'din il-medicina jaħdmu flimkien billi jimblukaw tliet proteini differenti li l-virus tal-epatite C jeħtieġ biex jikber u jirriproduci lilu nnifsu, u b'hekk jikkawza li l-infezzjoni tigi eliminata mill-gisem.

### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vosevi

#### Tihux Vosevi

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

→ Jekk dan japplika għalik, **tihux Vosevi u għid lit-tabib tiegħek immedjatement.**

- **Jekk bħalissa qed tiehu kwalunkwe waħda mill-medicini li ġejjin:**
  - **rifampicin** u **rifabutin** (antibijotiċi li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulozi);
  - **St. John's wort** (medicina li ġejja mill-ħxejjex li tintuza għall-kura tad-depressjoni);
  - **carbamazepine, phenobarbital** u **phenytoin** (medicini li jintużaw għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' accessjonijiet);
  - **rosuvastatin** (medicina li tintuza biex tikkura l-kolesterol għoli fid-demm jew tnaqqas ir-riskju ta' ċerti avvenimenti kardjovaskulari);

- **dabigatran** (medicina li tintuza biex tipprevjeni tagħqid tad-demmi);
- medisini li fihom **ethinylestradiol**, inklużi hafna kontraċettivi.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek jekk int:

- **għandek problemi tal-fwied** minbarra l-epatite Ċ, pereżempju
  - **jekk** bħalissa **għandek** jew kellek fil-passat infezzjoni bil-virus tal-**epatite B**, billi t-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq li jissorveljak aktar mill-qrib;
  - **jekk kellek trapjant tal-fwied.**
- **qed tiehu kura għal infezzjoni bil-virus uman tal-immunodeficijenza (HIV)**, billi t-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq li jissorveljak aktar mill-qrib.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Vosevi jekk:

- inti qed tiehu, jew ħadt f' dawn l-aħħar ftit xhur, il-medicina amiodarone biex tikkura rata ta' taħbit tal-qalb irregolari, peress li dan jista' jwassal għal tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb tiegħek li jkun ta' periklu għall-ħajja. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra kuri alternattivi jekk tkun ħadt din il-medicina. Jekk ikun meħtieġ trattament b'Vosevi, jista' jkollok bżonn ta' monitoraġġ addizzjonali tal-qalb.
- Tbatid bid-dijabete. Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ aktar mill-qrib tal-livell ta' glukozju fid-demmi tiegħek u/jew aġġustament tal-medikazzjoni għad-dijabete tiegħek wara li tibda tiehu Vosevi. Xi pazjenti bid-dijabete esperjenzaw livelli baxxi ta' zokkor fid-demmi (ipoglicemija) wara li bdew kura b'medicini bħal Vosevi.

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk bħalissa qed tiehu, jew fl-aħħar xhur ħadt, xi medisini għal problemi tal-qalb u jekk matul il-kura tesperjenza:

- taħbit tal-qalb bil-mod jew irregolari, jew problemi fir-ritmu tal-qalb;
- qtugħ ta' nifs jew aggravar ta' qtugħ ta' nifs eżistenti;
- uġiġħ fis-sider;
- sturdament;
- palpitazzjonijiet;
- ikun se jhossok ħazin jew ħass ħazin.

### Testijiet tad-demmi

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

- It-tabib tiegħek ikun jista' jiddeciedi jekk għandekx tiehu Vosevi u għal kemm żmien;
- It-tabib tiegħek ikun jista' jikkonferma li l-kura tkun ħadmet u li inti ma jkunx fadallek virus tal-epatite Ċ.

### Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt it-12-il sena u li jiżnu inqas minn 30 kg. L-użu ta' Vosevi f' dawn il-pazjenti għadu ma ġiex studjat.

### Medisini oħra u Vosevi

**Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medisini oħra.

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

**Xi mediċini m'għandhomx jingħataw ma' Vosevi.** Meta tieħu Vosevi ma' kwalunkwe waħda minn dawn, dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu sew, jew iġieghel xi effetti sekondarji jmorru għall-aġħar:

- **rifampicin** u **rifabutin** (antibijotiċi li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulożi);
- **St. John's wort** (medicina li ġejja mill-ħxejjex li tintuża għall-kura tad-depressjoni);
- **carbamazepine**, **phenobarbital** u **phenytoin** (medicini li jintużaw għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
- **rosuvastatin** (medicina li tintuża biex tikkura l-kolesterol għoli fid-demm jew tnaqqas ir-riskju ta' ċerti avvenimenti kardjovaskulari);
- **dabigatran** (medicina li tintuża biex tipprevjeni tagħqid tad-demm);
- mediċini li fihom **ethinylestradiol**, inklużi ħafna kontraċettivi.

**Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk inti qed tieħu kwalunkwe medicina minn dawn ta' hawn taħt:

- **amiodarone**, użat biex jikkura rata ta' taħbit irregolari tal-qalb;
- **rifapentine** (antibijotiku li jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulożi);
- **oxcarbazepine** (medicina li tintuża għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
- **tenofovir disoproxil fumarate**, jew kwalunkwe medicina li fiha tenofovir disoproxil fumarate, użata biex tikkura infezzjoni bl-HIV;
- **atazanavir**, **efavirenz** jew **lopinavir**, użati biex jikkuraw infezzjoni bl-HIV;
- **digoxin**, użat biex jikkura kundizzjonijiet tal-qalb;
- **modafinil**, użat biex jikkura disturbji tal-irqad;
- **atorvastatin**, **pravastatin**, jew **statins oħra**, użati biex jikkuraw il-kolesterol għoli;
- **ciclosporin**, użat għas-soppressjoni tas-sistema immunitarja.

Meta tieħu Vosevi ma' kwalunkwe waħda minn dawn ta' hawn fuq, dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu sew, jew jagħmel xi effetti sekondarji aktar gravi. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħtik medicina differenti jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-medicina li qed tieħu.

- **Ikseb parir mingħand tabib jew spizjar** jekk tieħu mediċini użati biex jikkuraw **ulċeri fl-istonku, ħruq ta' stonku jew rifluss tal-aċidu** għax jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' velpatasvir fid-demm tiegħek. Dawn il-mediċini jinkludu:
  - antaċidi (bħal aluminium/magnesium hydroxide jew calcium carbonate). Dawn għandhom jittieħdu tal-inqas 4 sigħat qabel jew 4 sigħat wara Vosevi;
  - inibituri tal-pompa tal-protoni (bħal omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole). Jekk teħtieġ dozi għoljin ta' dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' minflok jagħtik medicina differenti jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-medicina li qed tieħu;
  - antagonisti tar-riċetturi H<sub>2</sub> (bħal famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine). Jekk teħtieġ dozi għoljin ta' dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' minflok jagħtik medicina differenti jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-medicina li qed tieħu.

Dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' Vosevi f'demmek. Jekk inti qed tieħu waħda minn dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jew se jagħtik medicina differenti għal ulċeri fl-istonku, ħruq ta' stonku jew rifluss tal-aċidu, jew jirrakkomanda kif u meta tieħu dik il-medicina.

- **Ikseb parir mingħand tabib jew spizjar** jekk tieħu **warfarin jew mediċini oħra simili** msejha antagonisti tal-vitamina K użati biex iraqqu d-demm. It-tabib tiegħek jaf ikun jeħtieġ iżid il-frekwenza tat-testijiet tad-demm tiegħek biex jiċċekkja kemm id-demm tiegħek jista' jagħqad sew.
- Il-funzjoni tal-fwied tiegħek tista' tinbidel bit-trattament tal-epatite C u għalhekk tista' taffettwa mediċini oħra (eż. mediċini użati biex irażżnu s-sistema immuni tiegħek, eċċ.). Wara li tibda Vosevi, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jimmonitorja mill-qrib dawn il-mediċini l-oħra li qed tieħu u jagħmel aġġustamenti.

## Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, qed tredda' lit-tarbija tiegħek jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

## Tqala

**Vosevi mhuwiex rakkomandat matul it-tqala.** L-effetti ta' Vosevi matul it-tqala mhumiex magħrufin.

## Treddigh

**Treddax matul il-kura b'Vosevi.** Ċerti sustanzi attivi ta' Vosevi jistgħu jgħaddu fil-halib tas-sider tal-bniedem.

## Sewqan u thaddim ta' magni

Vosevi ma għandux jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew li thaddem għodda jew magni.

## Vosevi fih lactose

- **Għid lit-tabib tiegħek jekk inti intolleranti għal lactose jew intolleranti għal tipi oħra ta' zokkor.** Vosevi fih lactose monohydrate. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

## 3. Kif għandek tieħu Vosevi

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

## Doża rakkomandata

Id-doża rakkomandata ta' Vosevi hija **pillola waħda ta' 400 mg/100 mg/100 mg jew żewġ pilloli ta' 200 mg/50 mg/50 mg, meħuda darba kuljum għal 8 jew 12-il gimgha.**

## Hu Vosevi skont il-parir tat-tabib tiegħek.

Ibla' l-pillola shiħa/il-pilloli shaħ mal-ikel. Tomgħodx, tgħaffiġx u taqsamx il-pillola għax għandha togħma morra hafna.

## Problemi fil-kliewi

Għid lit-tabib tiegħek jekk **għandek problemi fil-kliewi** jew jekk qiegħed fuq **dijalisi tal-kliewi**, billi Vosevi ma giex ittestjat b'mod shiħ f'pazjenti bi problemi severi tal-kliewi.

## Problemi fil-fwied

Vosevi ma għandux jintuza jekk għandek problemi moderati jew severi fil-fwied.

**Jekk qed tieħu antaċidu**, huđu tal-inqas 4 sigħat qabel jew tal-inqas 4 sigħat wara Vosevi.

**Jekk tirremetti wara li tieħu Vosevi**, dan jista' jaffettwa l-ammont ta' Vosevi f'demmek. Dan jista' jagħmel Vosevi jaħdem inqas tajjeb.

- Jekk tirremetti **inqas minn 4 sigħat wara** li tkun ħadt Vosevi, hu doża oħra.
- Jekk tirremetti **iktar minn 4 sigħat wara li tkun** ħadt Vosevi, m'hemmx b'żonn li tieħu doża oħra sakemm jasal il-hin għad-doża skedata li jkun imissek.



## Jekk tiehu Vosevi aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu aktar mid-doża rakkomandata ta' Vosevi, inti tista' tkun f'riskju akbar għal effetti sekondarji b'din il-medicina (*ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja immedjatament lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment ta' emergenza għal parir. Żomm il-flixkun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li ħadt.

## Jekk tinsa tiehu Vosevi

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

Jekk tinsa tiehu doża, ara ftit kemm għadda żmien minn mindu ħadt Vosevi l-aħħar:

- **Jekk tinnotta fi żmien 18-il siegħa** mill-ħin li s-soltu fih tiehu Vosevi, inti trid tiehu d-doża li tkun insejt tiehu mill-aktar fis possibbli. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu fil-ħin tas-soltu.
- **Jekk ikunu għadew 18-il siegħa jew aktar** mill-ħin li s-soltu fih tiehu Vosevi, stenna u hu d-doża li jkun imissek tiehu fil-ħin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ dozi qrib xulxin).

## Tiqafx tiehu Vosevi

Tiqafx tiehu din il-medicina ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Hu importanti ħafna li inti ttejjem il-kors sħiħ 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 tiegħek.

## 4. Effetti sekondarji possibbli

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

### Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji.

**Waqf it-tehid ta' Vosevi u fittex għajnuna medika immedjatament jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:**

- nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma (anġjoedima) (*effett sekondarju mhux komuni - jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100*)
- raxx sever u mifrux bi tqaxxir tal-ġilda li jista' jkun akkumpanjat minn deni, sintomi bħal tal-influenza, infafet fil-ħalq, fl-għajnejn u/jew fil-ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson) (*il-frekwenza tal-effett sekondarju mhix magħrufa*)

### Effetti sekondarji oħra li jistgħu jsehhu

#### Effetti sekondarji komuni ħafna

(*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10*)

- uġiġħ ta' ras
- dijarea
- tħossok imdardar (nawsja)

#### Effetti sekondarji komuni

(*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10*)

- uġiġħ fl-istonku
- nuqqas ta' aptit

- rimettar
- uġiġh fil-muskoli (mijalġja)
- anormalità f'test tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied (bilirubina totali)
- raxx

### **Effetti sekondarji mhux komuni**

(jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- spażmi fil-muskoli

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

**Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.** Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux 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 sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Vosevi**

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-flixkun u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Vosevi**

- **Is-sustanzi attivi huma** sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir. Kull pillola miksiya b'rita fiha 400 mg ta' sofosbuvir, 100 mg ta' velpatasvir u 100 mg ta' voxilaprevir jew 200 mg ta' sofosbuvir, 50 mg ta' velpatasvir u 50 mg ta' voxilaprevir.

- **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma**

*Qalba tal-pillola:*

Colloidal anhydrous silica, copovidone, croscarmellose sodium (E468), lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose (E460)

*Kisja tar-rita:*

Iron oxide iswed (E172), iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), macrogol (E1521), polyvinyl alcohol (E1203), talc (E553b), titanium dioxide (E171)

### **Kif jidher Vosevi u l-kontenut tal-pakkett**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg pilloli miksiya b'rita huma beige, b'forma ta' kapsula, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "3" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola hija twila 20 mm u wiesgħa 10 mm.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg pilloli miksiya b'rita huma pilloli beige, b'forma ovali, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "SVV" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola hija twila 15 mm u wiesgħa 8 mm.

Il-pilloli huma ppakkjati fi fliexken tal-plastik b'tappijiet li ma jistghux jinfethu mit-tfal. Kull flixxun fih desikkant tal-gell tas-silica (aġent li jnixxef) li jrid jinżamm fil-flixxun biex jgħin jiproteġi l-pilloli tiegħek. Id-desikkant tal-gell tas-silica jinsab f'pakkett jew f'ċilindru separat u m'għandux jinbela'.

Id-daqs tal-pakkett li ġej huwa disponibbli kemm għall-pilloli miksija b'rita ta' 400 mg/100 mg/100 mg kif ukoll għal dawk ta' 200 mg/50 mg/50 mg:

- kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 28 pillola miksija b'rita

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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 SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **España**

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

### **Polska**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**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>.

**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC għar-rapport finali tal-istudju PASS impost mingħajr intervent għall-prodott(i) mediċinali msemmi(ja) hawn fuq, il-konkluzjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

L-istudju ta' osservazzjoni u r-reviżjoni/metaanalizi sistematika ma wrewx riskju akbar ta' rikorrenza ta' karċinoma epatoċellulari fil-pazjenti ttrattati b'antivirali li jaġixxu b'mod dirett. L-impenn tal-istudju DAA-PASS huwa meqjus issodisfat u l-prodotti rispettivi għandhom jitneħħew mil-lista ta' mediċini taħt monitoraġġ addizzjonali.

Għalhekk, b'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar ir-rapport finali tal-istudju PASS, il-PRAC ikkunsidra li bidliet fl-informazzjoni tal-prodott kienu ġġustifikati.

Is-CHMP jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq**

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għar-riżultati tal-istudju għall-prodott(i) mediċinali msemmi(ja) hawn fuq, is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dan/dawn il-prodott(i) mediċinali mhuwiex mibdul, suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP huwa tal-fehma li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodott(i) mediċinali msemmi(ja) hawn fuq għandhom ikunu varjati.