

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sovaldi 400 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, safra, b'forma ta' kapsula, b'daqx ta' 20 mm x 9 mm, imnaqqa b'"GSI" fuq naħa waħda u "7977" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sovaldi hu indikat flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura ta' epatite C kronika (CHC - chronic hepatitis C) fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Għall-attività speċifika tal-ġenotip tal-virus tal-epatite Ċ (HCV), ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Sovaldi trid tinbeda u tiġi mmonitorjata minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'CHC.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi ta' pillola waħda ta' 400 mg, li tittiehed mill-ħalq, darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Sovaldi għandu jintuza flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn. Monoterapija ta' Sovaldi mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 5.1). Irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali li jintużaw flimkien ma' Sovaldi. Il-prodott(i) mediċinali mogħti(ja) flimkien rakkomandat(i) u t-tul ta' żmien tat-terapija kkombinata b'Sovaldi huma pprovduti f'Tabella 1.

Tabella 1: Prodott(i) mediċinali mogħti(ja) flimkien rakkomandat(i) u t-tul ta' żmien tat-terapija kkombinata b'Sovaldi

Popolazzjoni ta' pazjenti*	Kura	Tul ta' Żmien
Pazjenti b'CHC ta' ġenotip 1, 4, 5 jew 6	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12-il ġimgħa ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirin Għall-użu biss f'pazjenti ineligibbli jew intolleranti għal peginterferon alfa (ara sezzjoni 4.4)	24 ġimgħa
Pazjenti b'CHC ta' ġenotip 2	Sovaldi + ribavirin	12-il ġimgħa ^b
Pazjenti b'CHC ta' ġenotip 3	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12-il ġimgħa ^b
	Sovaldi + ribavirin	24 ġimgħa
Pazjenti b'CHC li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied	Sovaldi + ribavirin	Sat-trapjant tal-fwied ^c

* Tinkludi pazjenti infettati wkoll bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV).

a. Għal pazjenti li rċievew kura fil-passat b'infezzjoni ta' HCV ġenotip 1, ma teżisti l-ebda dejta bil-kombinazzjoni ta' Sovaldi, ribavirin u peginterferon alfa (ara sezzjoni 4.4).

b. Għandha tingħata konsiderazzjoni li t-tul tat-terapija jista' potenzjalment jiġi estiż għal aktar minn 12-il ġimgħa u sa u mhux aktar minn 24 ġimgħa; speċjalment għal daww is-sottogruppi li jkollhom fattur wiehed jew aktar storikament assoċjati ma' rati iktar baxxi ta' rispons għal terapiji bbażati fuq interferon (eż. fibrozi/cirrozi avanzata, konċentrazzjonijiet virali għoljin fil-linja bażi, razza sewda, ġenotip IL28B mhux CC), l-ebda rispons fil-passat għal terapija b'peginterferon alfa u ribavirin).

c. Ara Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti – Pazjenti li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied hawn taħt.

Id-doża ta' ribavirin, meta tintuża flimkien ma' Sovaldi, hi bbażata fuq il-piż (< 75 kg = 1,000 mg u ≥ 75 kg = 1,200 mg) u tingħata mill-halq f'żewġ dozi maqsumin mal-ikel.

Fir-rigward ta' għoti flimkien ma' antivirali oħrajn li jaġixxu b'mod dirett kontra HCV, ara sezzjoni 4.4.

Bdil tad-doża

It-tnaqqis tad-doża ta' Sovaldi mhux rakkomandat.

Jekk sofosbuvir jintuża flimkien ma' peginterferon alfa, u pazjent ikollu reazzjoni avversa serja potenzjalment relatata ma' din il-mediċina, id-doża ta' peginterferon alfa għandha titnaqqas u/jew titwaqqaf. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa għal informazzjoni addizzjonali dwar kif tnaqqas u/jew twaqqaf id-doża ta' peginterferon alfa.

Jekk pazjent ikollu reazzjoni avversa serja potenzjalment relatata ma' ribavirin, id-doża ta' ribavirin għandha tiġi mibdula jew titwaqqaf, jekk ikun xieraq, sakemm ir-reazzjoni avversa tbatti jew tonqos fis-severità. Tabella 2 tipprovdi linji gwida għal tibdil fid-doża u l-waqqien tagħha fuq il-baži tal-konċentrazzjoni tal-emoglobina u l-istat kardijaku tal-pazjent.

Tabella 2: Linja gwida għal tiddil fid-doża ta' ribavirin għall-ghoti flimkien ma' Sovaldi

Valuri tal-laboratorju	Naqqas id-doża ta' ribavirin għal 600 mg/jum jekk:	Waqf ribavirin jekk:
Emoglobina f'individwi bla ebda mard kardijaku	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Emoglobina f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardijaku stabbli	Tnaqqis ta' ≥ 2 g/dL fl-emoglobina matul kwalunkwe perjodu ta' kura li jdum 4 ġimgħat	< 12 g/dL minkejja 4 ġimgħat f'doża mnaqqsa

Galadarba ribavirin ikun twaqqaf minhabba jew anormalità fir-rizultati tal-laboratorju jew manifestazzjoni klinika, jista' jsir tentattiv biex ribavirin jerga' jinbeda f'doża ta' 600 mg kuljum u żżid id-doża b'mod addizzjonali għal 800 mg kuljum. Madankollu, mhuwiex rakkomandat li ribavirin jiżdied għad-doża originali assenjata (1,000 mg sa 1,200 mg kuljum).

Waqfienf tad-doża

Jekk il-prodotti mediċinali l-ohrajn li jintużaw flimkien ma' Sovaldi jitwaqqfu għal kollox, Sovaldi għandu jitwaqqaf ukoll (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Sovaldi mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi. Is-sigurtà u doża xierqa ta' Sovaldi ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (stima tar-rata tal-filtrazzjoni glomerulari [eGFR - estimated glomerular filtration rate] ta' < 30 mL/min/1.73 m²) jew b'mard tal-kliwi li jinsab fl-aħħar stadju (ESRD - end stage renal disease) li jkunu jeħtieġu l-omodjalizi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Sovaldi mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-fwied (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klassi A, B jew C) (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sovaldi ma ġewx determinati s'issa f'pazjenti b'ċirrozi dikumpensata.

Pazjenti li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied

It-tul ta' zmien tal-ghoti ta' Sovaldi f'pazjenti li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied għandu jiġi ggwidat minn valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali għall-pazjent individwali (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti li jirċievu trapjant tal-fwied

Sovaldi użat flimkien ma' ribavirin hu rakkomandat għal 24 ġimgħa f'pazjenti li jirċievu trapjant tal-fwied. Hi rakkomandata doża tal-bidu ta' ribavirin ta' 400 mg li tingħata mill-halq f'żewġ dozi maqsumin mal-ikel. Jekk id-doża tal-bidu ta' ribavirin tkun ittollerata tajjeb, id-doża tista' tiġi titrata għal massimu ta' 1,000-1,200 mg kuljum (1,000 mg għal pazjenti li jiżnu < 75 kg u 1,200 mg għal pazjenti li jiżnu \geq 75 kg). Jekk id-doża tal-bidu ta' ribavirin ma tkunx ittollerata tajjeb, id-doża tista' titnaqqas kif indikat klinikament, skont il-livelli tal-emoglobina (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sovaldi fit-tfal u adolexxenti li għandhom < 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pillola miksija b'rita hi għal użu orali. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibilghu il-pillola shiha. Il-pillola miksija b'rita m'għandhiex tintmagħad jew titfarrak, minhabba t-togħma morra tas-sustanza attiva. Il-pillola għandha tittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk iseħħ ir-rimettar sa sagħtejn mid-dożaġġ, għandha tittiehed pillola addizzjonali. Jekk ir-rimettar iseħħ wara iktar minn sagħtejn wara d-dożaġġ, ma tkun meħtieġa l-ebda doża addizzjonali. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet huma bbażati fuq il-kinetika ta' assorbiment ta' sofosbuvir u GS-331007 li jissuġġerixxi li l-maġġoranza tad-doża tiġi assorbita fi żmien sagħtejn wara d-dożaġġ.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

L-użu ma' indutturi potenti ta' P-gp

Prodotti mediċinali li huma indutturi potenti ta' P-glikoproteina (P-gp) fl-imsaren (rifampicin, rifabutin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, phenobarbital u phenytoin). L-għoti flimkien se jnaqqas b'mod sinifikanti l-koncentrazzjoni ta' sofosbuvir fil-plażma u jista' jirrizulta f'telf fl-effikaċja ta' Sovaldi (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Generali

Sovaldi mhuwiex rakkomandat għall-għoti bhala monoterapija u għandu jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn għall-kura ta' infezzjoni bl-epatite Ċ. Jekk il-prodotti mediċinali l-oħrajn li jintużaw flimkien ma' Sovaldi jitwaqqfu għal kollox, Sovaldi għandu jitwaqqaf ukoll (ara sezzjoni 4.2). Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal prodotti mediċinali li jiġu preskritti fl-istess hin qabel tibda t-terapija b' Sovaldi.

Bradikardija severa u mblokkar tal-qalb

Każijiet ta' bradikardija severa u mblokkar tal-qalb ġew osservati meta sofosbuvir jintuża flimkien ma' prodott antivirali ieħor li jaġixxi direttament (DAAs, inkluż daclatasvir, simeprevir u ledipasvir) u amiodarone konkomitanti ma' mediċini oħrajn li jbxaxx r-rata ta' taħbit tal-qalb jew mingħajrhom. Il-mekkanizmu mhuwiex stabbilit.

L-użu konkomitanti ta' amiodarone kien limitat permezz tal-iżvilupp kliniku ta' sofosbuvir flimkien ma' DAAs. Il-każijiet huma potenzjalment ta' theddida għall-hajja, għalhekk amiodarone għandu jintuża biss f'pazjenti li jieħdu Sovaldi u DAA ieħor meta kuri antiarritmiċi alternattivi oħrajn ma jkunux ittollerati jew huma kontraindikati. Pazjenti li qed jieħdu wkoll imblokkaturi beta, jew dawk li għandhom komorbiditajiet kardijaċi u/jew mard avanzat fil-fwied jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' bradikardija sintomatika meta jingħata flimkien ma' amiodarone.

Jekk tinhass il-ħtieġa ta' użu konkomitanti ta' amiodarone, huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu ssorveljati mill-qrib meta jibdew Sovaldi u DAA ieħor. Il-pazjenti li huma identifikati bhala li għandhom riskju għoli ta' bradiaritmija, għandhom jiġu ssorveljati b'mod kontinwu għal 48 siegħa f'ambjent kliniku xieraq.

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

Il-pazjenti kollha li jirċievu Sovaldi u DAA ieħor f'kombinazzjoni ma' amiodarone flimkien ma' mediċini oħrajn li jbxaxx r-rata ta' taħbit tal-qalb jew mingħajrhom għandhom jiġu avżati wkoll dwar

is-sintomi ta' bradikardja u l-imblokkar tal-qalb u għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku b'mod urġenti jekk jesperjenzawhom.

Pazjenti li rċievew kura fil-passat b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 4, 5 jew 6

Sovaldi ma ġiex studjat fi studju ta' Fażi 3 f'pazjenti li rċievew kura fil-passat, b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 4, 5 jew 6. Għalhekk, l-aħjar tul ta' kura f'din il-popolazzjoni ma ġiex stabbilit (ara wkoll sezzjonijiet 4.2. u 5.1).

Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-kura ta' dawn il-pazjenti, u li t-tul tat-terapija b'sofosbuvir, peginterferon alfa u ribavirin jista' potenzjalment jiġi estiż għal aktar minn 12-il ġimgħa u sa u mhux aktar minn 24 ġimgħa; speċjalment għal daww is-sottogruppi li jkollhom fattur wiehed jew aktar storikament assoċjati ma' rati iktar baxxi ta' rispons għal terapija bbażati fuq interferon (fibrozi/ċirrozi avanzata, konċentrazzjonijiet virali għoljin fil-linja bażi, razza sewda, ġenotip IL28B mhux CC).

Kura ta' pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 5 jew 6

Id-dejta klinika li tappoġġja l-użu ta' Sovaldi f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 5 u 6 hi limitata hafna (ara sezzjoni 5.1).

Terapija mingħajr interferon għal infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 4, 5 jew 6

Korsijiet mingħajr interferon għal pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 4, 5 u 6 b' Sovaldi ma ġewx investigati fi studji ta' fażi 3 (ara sezzjoni 5.1). L-aħjar kors u tul ta' kura ma ġewx stabbiliti. Dawn il-korsijiet għandhom jintużaw biss għal pazjenti li huma intolleranti għal, jew ineligibbli għal terapija b'interferon, u li jkollhom bżonn urġenti ta' kura.

Għoti flimkien ma' antivirali oħrajn li jaġixxu b'mod dirett kontra HCV

Sovaldi għandu jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali antivirali oħrajn li jaġixxu b'mod dirett biss jekk il-benefiċċju jiġi kkunsidrat li jizboq ir-riskji bbażati fuq id-dejta disponibbli. M'hemm l-ebda dejta biex tappoġġja l-għoti flimkien ta' Sovaldi u telaprevir jew boceprevir. Għoti flimkien bħal dan mhuwiex rakkomandat (ara wkoll sezzjoni 4.5).

It-tqala u l-użu fl-istess hin ma' ribavirin

Meta Sovaldi jintuża flimkien ma' ribavirin jew peginterferon alfa/ribavirin, nisa li jistgħu jorogħu tqal jew is-shab rġiel tagħhom iridu jużaw forma effettiva ta' kontraċezzjoni matul il-kura u għal perjodu ta' żmien wara l-kura kif rakkomandat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin għal informazzjoni addizzjonali.

L-użu ma' indutturi moderati ta' P-gp

Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati ta' P-gp fl-imsaren (eż. oxcarbazepine u modafinil) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Sovaldi. L-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal dawn mhuwiex rakkomandat ma' Sovaldi (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-kliewi

Is-sigurtà ta' Sovaldi ma ġietx evalwata f'individwi b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR ta' < 30 mL/min/1.73 m²) jew ESRD li jkunu jeħtieġu l-omodjalizi. Barra minn hekk, id-doża xierqa ma ġietx stabbilita. Meta Sovaldi jintuża flimkien ma' ribavirin jew peginterferon alfa/ribavirin, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl) ta' < 50 mL/min (ara wkoll sezzjoni 5.2).

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Sovaldi mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taht l-età ta' 18-il sena, għax is-sigurtà u l-effikaċja ma għewx stabbiliti s'issa f'din il-popolazzjoni.

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

Sofosbuvir hu prodroga nucleotide. Wara l-ghoti orali ta' Sovaldi, sofosbuvir jiġi assorbit malajr u soġġett għal metabolizmu epatiku estensiv first-pass u metabolizmu intestinali. Cleavage idrolitiku intracellulari tal-prodroga kkatalizzat minn enzimi li jinkludu carboxylesterase 1 u passi sekwenzjali ta' fosforilazzjoni kkatalizzata minn nucleotide kinases, jirriżultaw fil-formazzjoni ta' uridine nucleoside analogue triphosphate farmakoloġikament attiv. Il-metabolit predominanti inattiv li jiċċirkola GS-331007 li jammonta għal iktar minn 90% tal-esponiment sistemiku relatat mal-mediċina jiġi ffurmat permezz ta' passaġġi sekwenzjali u paralleli għall-formazzjoni tal-metabolit attiv. Sofosbuvir ġenitur jammonta għal madwar 4% tal-esponiment sistemiku relatat mal-mediċina (ara sezzjoni 5.2). Fi studji farmakoloġiċi kliniċi, kemm sofosbuvir kif ukoll GS-331007 għew immonitorjati għal skopijiet ta' analiżi tal-farmakokinetika.

Sofosbuvir hu substrat tat-trasportatur P-gp tal-mediċina u tal-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein) filwaqt li GS-331007 mhuwiex.

Prodotti mediċinali li huma indutturi potenti ta' P-gp fl-imsaren (rifampicin, rifabutin, St. John's wort, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Sovaldi u għalhekk huma kontraindikati ma' Sovaldi (ara sezzjoni 4.3). Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati ta' P-gp fl-imsaren (eż. oxcarbazepine u modafinil) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Sovaldi. L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali bħal dawn mhuwiex rakkomandat ma' Sovaldi (ara sezzjoni 4.4). L-ghoti flimkien ta' Sovaldi ma' prodotti mediċinali li jinibixxu P-gp u/jew BCRP jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir fil-plażma mingħajr ma jżidu l-konċentrazzjoni ta' GS-331007 fil-plażma, u għalhekk Sovaldi jista' jingħata flimkien ma' P-gp u/jew ma' inibituri ta' BCRP. Sofosbuvir u GS-331007 mhumiex inibituri ta' P-gp u BCRP u għalhekk mhumiex mistennija li jżidu l-esponimenti tal-prodotti mediċinali li huma substrati ta' dawn it-trasportaturi.

Il-passaġġ tal-attivazzjoni metabolika intracellulari ta' sofosbuvir hu medjat minn passaġġi ta' hydrolase ta' kapaċità għolja u ta' affinità ġeneralment baxxa u fosforilazzjoni nucleotide li x'aktarx li mhux se jiġu affettwati minn prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti kkurati b'antagonisti tal-vitamina K

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

Interazzjonijiet oħrajn

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Sovaldi ma' prodotti mediċinali potenzjali li jingħataw fl-istess hin qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 3 hawn taht (fejn 90% intervall ta' kunfidenza (CI - confidence interval) tal-proporzjon tal-geometric least-squares mean (GLSM) kien fil-medda ta' "↔", estiża 'l fuq "↑", jew estiża 'l isfel "↓" tal-limiti determinati minn qabel tal-ekwivalenza). It-tabella ma tinkludix kollox.

Tabella 3: Interazzjonijiet bejn Sovaldi u prodotti mediċinali oħrajn

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
ANALETTIĊI		
Modafinil	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija.</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	L-ghoti flimkien ta' Sovaldi ma' modafinil hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Sovaldi. Ghoti flimkien bħal dan mhuwiex rakkomandat.
ANTIARRITMIĊI		
Amiodarone	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Uża biss jekk ma tkun disponibbli ebda alternattiva oħra. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib jekk dan il-prodott mediċinali jingħata ma' Sovaldi u DAA ieħor (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
ANTIKOAGULANTI		
Antagonisti tal-vitamina K	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR bl-antagonisiti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'Sovaldi.
MEDIĊINI ANTIKONVULŻIVI		
Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija.</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi hu kontraindikant ma' carbamazepine, phenobarbital u phenytoin, indutturi potenti ta' P-gp fl-imsaren (ara sezzjoni 4.3).
Oxcarbazepine	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija.</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	L-ghoti flimkien ta' Sovaldi ma' oxcarbazepine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Sovaldi. Ghoti flimkien bħal dan mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
ANTIMIKOBATTERJALI		
Rifampicin ^f (600 mg doza waħda)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) C_{min} (NA)	Sovaldi hu kontraindikant ma' rifampicin, induttur potenti ta' P-gp fl-imsaren (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin Rifapentine	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija.</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi hu kontraindikant ma' rifabutin, induttur potenti ta' P-gp fl-imsaren (ara sezzjoni 4.3). L-ghoti flimkien ta' Sovaldi ma' rifabutin jew rifapentine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Sovaldi. Ghoti flimkien bħal dan mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
SUPPLIMENTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija.</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi hu kontraindikata ma' St. John's wort, induttur potenti ta' P-gp fl-imsaren (ara sezzjoni 4.3).
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HCV: INIBITURI TAL-PROTEASE TAL-HCV		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija.</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV or BOC)	Ma teżisti ebda dejta dwar interazzjonijiet bejn mediċina u oħra dwar l-ghoti flimkien ta' Sovaldi ma' boceprevir jew telaprevir.
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methadone ^f (Terapija ta' manteniment b'methadone [30 sa 130 mg/jum])	<p><i>R-methadone</i> ↔ C_{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C_{min} 0.94 (0.77, 1.14)</p> <p><i>S-methadone</i> ↔ C_{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C_{min} 0.95 (0.74, 1.22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.95^c (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30^c (1.00, 1.69) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.73^c (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04^c (0.89, 1.22) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew methadone mhux meħtieġ meta sofosbuvir u methadone jintużaw fl-istess hin.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporin ^e (Doża ważda ta' 600 mg)	<p><i>Ciclosporin</i> ↔ C_{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew ciclosporin mhu meħtieġ meta sofosbuvir u ciclosporin jintużaw fl-istess hin.
Tacrolimus ^e (Doża ważda ta' 5 mg)	<p><i>Tacrolimus</i> ↓ C_{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↔ AUC 1.09 (0.84, 1.40) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew tacrolimus mhu meħtieġ meta sofosbuvir u tacrolimus jintużaw fl-istess hin.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE		
Efavirenz ^f (600 mg darba kuljum) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0.95 (0.85, 1.06) ↔ AUC 0.96 (0.91, 1.03) ↔ C_{min} 0.96 (0.93, 0.98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew efavirenz mhu mehtieg meta sofosbuvir u efavirenz jintużaw fl-istess hin.
Emtricitabine ^f (200 mg darba kuljum) ^d	<p><i>Emtricitabine</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.05) ↔ C_{min} 1.04 (0.98, 1.11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew emtricitabine mhu mehtieg meta sofosbuvir u emtricitabine jintużaw fl-istess hin.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Sovaldi
Tenofovir disoproxil fumarate ^f (300 mg darba kuljum) ^d	<p><i>Tenofovir</i> $\uparrow C_{max}$ 1.25 (1.08, 1.45) \leftrightarrow AUC 0.98 (0.91, 1.05) $\leftrightarrow C_{min}$ 0.99 (0.91, 1.07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> $\downarrow C_{max}$ 0.81 (0.60, 1.10) \leftrightarrow AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> $\downarrow C_{max}$ 0.77 (0.70, 0.84) \leftrightarrow AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew tenofovir disoproxil fumarate mhu meħtieġ meta sofosbuvir u tenofovir disoproxil fumarate jintużaw fl-istess hin.
Rilpivirine ^f (25 mg darba kuljum)	<p><i>Rilpivirine</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1.05 (0.97, 1.15) \leftrightarrow AUC 1.06 (1.02, 1.09) $\leftrightarrow C_{min}$ 0.99 (0.94, 1.04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> $\uparrow C_{max}$ 1.21 (0.90, 1.62) \leftrightarrow AUC 1.09 (0.94, 1.27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1.06 (0.99, 1.14) \leftrightarrow AUC 1.01 (0.97, 1.04) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew rilpivirine mhu meħtieġ meta sofosbuvir u rilpivirine jintużaw fl-istess hin.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TAL-PROTEASE TAL-HIV		
Darunavir imsahħah b'ritonavir ^f (800/100 mg darba kuljum)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew darunavir (imsahħah b'ritonavir) mhu meħtieġ meta sofosbuvir u darunavir jintużaw fl-istess ħin.
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TA' INTEGRASE		
Raltegravir ^f (400 mg darbtejn kuljum)	<p><i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C_{min} 0.95 (0.81, 1.12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1.09 (0.99, 1.20) ↔ AUC 1.03 (0.97, 1.08) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew raltegravir mhu meħtieġ meta sofosbuvir u raltegravir jintużaw fl-istess ħin.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
KONTRACETTIVI ORALI		
Norgestimate/ethinyl estradiol	<p><i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1.06 (0.93, 1.22) ↔ AUC 1.05 (0.92, 1.20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↔ AUC 1.19 (0.98, 1.44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Ethinyl estradiol</i> ↔ C_{max} 1.14 (0.96, 1.36) ↔ AUC 1.08 (0.93, 1.25) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' norgestimate/ethinyl estradiol mhu meħtieġ meta sofosbuvir u norgestimate/ethinyl estradiol jintużaw fl-istess hin.

NA = mhux disponibbli/mhux applikabbli

- a. Proporzjon medju (90% CI) tal-farmakokinetika tal-mediċina mogħtija flimkien ma'/minghajr sofosbuvir u l-proporzjon medju ta' sofosbuvir u GS-331007 ma'/minghajr il-mediċina mogħtija flimkien. L-ebda effett = 1.00
- b. L-istudji kollha dwar l-interazzjonijiet imwettqa f'voluntiera b'saħħithom
- ċ. Paragun ibbażat fuq kontroll storiku
- d. Mogħti bħal Atrippla
- e. Limiti ta' bjoekwivalenza 80%-125%
- f. Limiti ta' ekwivalenza 70%-143%

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Meta Sovaldi jintuża flimkien ma' ribavirin jew peginterferon alfa/ribavirin, għandu jkun hemm kawtela estrema biex it-tqala tiġi evitata f'pazjenti nisa u f'sieħba nisa ta' pazjenti rġiel. Effetti teratoġeniċi u/jew embrijoċidali sinifikanti ntwerew fl-ispeċi kollha ta' annimali esposti għal ribavirin (ara sezzjoni 4.4). Nisa li jistgħu joħorġu tqal jew is-shab rġiel tagħhom iridu jużaw forma effettiva ta' kontraċezzjoni matul il-kura u għal perjodu ta' żmien wara l-kura tkun spicċat kif rakkomandat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin għal informazzjoni addizzjonali.

Tqala

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

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-iżvilupp fetali fil-firien u l-fniek fl-oghla dozi ttestjati. Madankollu, ma kienx possibbli li l-margni tal-esponiment li ntlahqu għal sofosbuvir fil-firien jiġu stmati b'mod shiħ meta mqabbla mal-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

Bhala prekawzjoni hu preferribli li ma jintużax Sovaldi waqt it-tqala.

Madankollu, jekk ribavirin jinghata flimkien ma' sofosbuvir, il-kontraindikazzjonijiet dwar l-użu ta' ribavirin waqt it-tqala japplikaw (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin).

Treddiġh

Mhux maghruf jekk sofosbuvir u l-metaboliti jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem.

Dejta farmakokinetika fl-annimali wriet li kien hemm l-eliminazzjoni tal-metaboliti fil-halib (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal zgħar mhux eskluż. Għalhekk, Sovaldi m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta fil-bnedmin dwar l-effett ta' Sovaldi fuq il-fertilità. Studji f'annimali ma urewx effetti tossiċi fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sovaldi għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-gheja u disturb fl-attenzjoni, sturdament u vista m'cajpra ġew irrapportati waqt il-kura b'sofosbuvir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Waqt il-kura b'sofosbuvir flimkien ma' ribavirin jew ma' peginterferon alfa u ribavirin, l-iktar reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati b'mod frekwenti kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà mistenni tal-kura b'ribavirin u peginterferon alfa, minghajr ma ždiedet il-frekwenza jew is-severità tar-reazzjonijiet avversi mistennija tal-medicina.

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq dejta miġbura minn hames studji kliniċi ta' Fazi 3 (kemm ikkontrollati kif ukoll mhux ikkontrollati).

Il-proporzjon ta' individwi li waqqfu l-kura għal kollox minhabba reazzjonijiet avversi kien ta' 1.4% għal individwi li kienu qed jirċievu placebo, 0.5% għal individwi li kienu qed jirċievu sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimġha, 0% għal individwi li kienu qed jirċievu sofosbuvir + ribavirin għal 16-il ġimġha, 11.1% għal individwi li kienu qed jirċievu peginterferon alfa + ribavirin għal 24 ġimġha u 2.4% għal individwi li kienu qed jirċievu sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin għal 12-il ġimġha.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Sovaldi ġie studjat l-aktar flimkien ma' ribavirin, bi jew minghajr peginterferon alfa. F'dan il-kuntest, ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina speċifika għal sofosbuvir. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni tal-medicina li sehhew f'individwi li kienu qed jirċievu sofosbuvir u ribavirin jew sofosbuvir, ribavirin u peginterferon alfa kienu gheja, uġiġh ta' ras, dardir u nuqqas ta' rqad.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġejjin ġew identifikati b'sofosbuvir flimkien ma' ribavirin jew flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (Tabella 4). Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) jew rari hafna ($< 1/10,000$).

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-medicina identifikati b' sofosbuvir flimkien ma' ribavirin jew peginterferon alfa u ribavirin

Frekwenza	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet:</i>		
Komuni	nażofaringite	
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:</i>		
Komuni hafna	tnaqqis fl-emoglobina	anemija, newtrogenija, tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti, tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits
Komuni	anemija	
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:</i>		
Komuni hafna		nuqqas ta' aptit
Komuni		tnaqqis fil-piz
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>		
Komuni hafna	nuqqas ta' rqad	nuqqas ta' rqad
Komuni	dipressjoni	dipressjoni, ansjetà, agitazzjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>		
Komuni hafna	uġiġh ta' ras	sturdament, uġiġh ta' ras
Komuni	disturbi fl-attenzjoni	emigranja, disturbi fil-memorja, disturb fl-attenzjoni
<i>Disturbi fl-ghajnejn:</i>		
Komuni		vista mċajpra
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>		
Komuni hafna		qtuġh ta' nifs, sogħla
Komuni	qtuġh ta' nifs, qtuġh ta' nifs minhabba l-istrapazz, sogħla	qtuġh ta' nifs minhabba l-istrapazz
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>		
Komuni hafna	dardir	dijarea, dardir, rimettar
Komuni	skonfort addominali, stitikezza, dispepsija	stitikezza, ħalq xott, rifluss gastroesofagali
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>		
Komuni hafna	zieda fil-bilirubina fid-demm	zieda fil-bilirubina fid-demm
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>		
Komuni hafna		raxx, ħakk
Komuni	alopecja, ġilda xotta, ħakk	alopecja, ġilda xotta
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>		
Komuni hafna		artralġja, mijalġja
Komuni	artralġja, uġiġh fid-dahar, spażmi fil-muskoli, majalġja	uġiġh fid-dahar, spażmi fil-muskoli
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>		
Komuni hafna	għeja, irritabilità	tertir ta' bard, għeja, mard qisu influwenza, irritabilità, uġiġh, deni
Komuni	Deni, astenja	uġiġh fis-sider, astenja

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; ċ. PEG = peginterferon alfa.

Popolazzjoni(jiet) speċjali oħrajn

Koinfezzjoni b' HIV/HCV

Il-profil tas-sigurtà ta' sofosbuvir u ribavirin f' individwi koinfettati b' HCV/HIV kien simili għal dak osservat f' individwi infettati b' HCV biss, ikkurati b' sofosbuvir u ribavirin fi studji kliniċi ta' Fazi 3 (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied

Il-profil tas-sigurtà ta' sofosbuvir u ribavirin f' individwi infettati b' HCV qabel it-trapjant tal-fwied kien simili għal dak osservat f' individwi kkurati b' sofosbuvir u ribavirin fi studji kliniċi ta' Fazi 3 (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti li jirċievu trapjant tal-fwied

Il-profil tas-sigurtà ta' sofosbuvir u ribavirin f' pazjenti b'epatite C kronika li jirċievu trapjant tal-fwied, kien simili għal dak osservat f' individwi kkurati b' sofosbuvir u ribavirin fi studji kliniċi ta' Fazi 3 (ara sezzjoni 5.1). Fi studju 0126, tnaqqis fl-emoglobina waqt il-kura kien komuni hafna, bi 32.5% (13/40 individwi) li kellhom tnaqqis fl-emoglobina għal < 10 g/dL, li 1 minnhom kellu wkoll tnaqqis għal < 8.5 g/dL. Tmien individwi (20%) irċiew epoein u/jew prodott tad-demem. F' 5 individwi (12.5%), il-mediċini tal-istudju twaqqfu, ġew modifikati jew interrotti minhabba avvenimenti avversi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Arritmiji kardijaċi

Każijiet ta' bradikardija severa u mblockkar tal-qalb ġew osservati meta sofosbuvir jintuza flimkien ma' DAA ieħor (inkluz daclatasvir, simeprevir u ledipasvir) u amiodarone konkomitanti u/jew mediċini oħrajn li jbxaxx r-rata ta' taħbit tal-qalb (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

L-oghla doża dokumentata ta' sofosbuvir kienet doża waħda supratherapewtika ta' sofosbuvir 1,200 mg mogħtija lil 59 individwu b' saħħithom. F' dak l-istudju, ma kien hemm l-ebda effett hażin osservat f' dan il-livell ta' doża, u r-reazzjonijiet avversi kienu simili fil-frekwenza u fis-severità għal dawk irrapportati fil-gruppi ta' kura bi placebo u b' sofosbuvir 400 mg. L-effetti ta' dozi oghla mhumiex magħrufa.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva bi Sovaldi. Jekk isseħh doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità. Il-kura ta' doża eċċessiva bi Sovaldi tikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. L-omodjalizi tista' tneħhi b' mod effiċjenti (53% proporzjon ta' estrazzjoni) il-metabolit predominanti li jiċċirkola GS-331007. Sessjoni ta' emodjalizi ta' 4 sigħat neħhiet 18% tad-doża mogħtija.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali li jaġixxu b' mod dirett, Kodiċi ATC: J05AX15

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sofosbuvir hu inibitur pangnotipiku tal-HCV NS5B RNA-dependent RNA polymerase, li hu essenzjali għar-replikazzjoni virali. Sofosbuvir hu prodroga nucleotide li jgħaddi minn metabolizmu intracellulari biex jiffirma l-uridine analog triphosphate (GS-461203) farmakologikament attiv (GS-461203), li jista' jiġi inkorporat go HCV RNA mill-NS5B polymerase u jaġixxi bħala terminatur tal-katina. F' assaġġ bijokimiku, GS-461203 inibixxa l-attività ta' polymerase tal-NS5B rikombinanti minn ġenotip tal-HCV 1b, 2a, 3a u 4a b' 50% konċentrazzjoni inibitorja (IC₅₀) ta' valur li jvarja minn 0.7 sa 2.6 µM. GS-461203 (il-metabolit attiv ta' sofosbuvir) mhuwiex inibitur tad-DNA umana u RNA polymerases, u lanqas mhu inibitur ta' RNA polymerase mitokondrijali.

Attività antivirali

F' assaġġi HCV replicon, il-valuri tal-konċentrazzjoni effettiva (EC₅₀) ta' sofosbuvir kontra replicons b' tul shiħ minn ġenotip 1a, 1b, 2a, 3a u 4a kienu 0.04, 0.11, 0.05, 0.05 u 0.04 µM, rispettivament, u l-valuri EC₅₀ ta' sofosbuvir kontra replicons 1b kimeriċi encoding NS5B minn ġenotip 2b, 5a jew 6a

kien 0.014 sa 0.015 μM . Il-medja ta' \pm SD EC_{50} ta' sofosbuvir kontra sekwenzi ta' replicons kimeriċi li jikkodifikaw NS5B minn iżolati kliniċi kienet ta' $0.068 \pm 0.024 \mu\text{M}$ għal ġenotip 1a (n = 67), $0.11 \pm 0.029 \mu\text{M}$ għal ġenotip 1b (n = 29), $0.035 \pm 0.018 \mu\text{M}$ għal ġenotip 2 (n = 15) u $0.085 \pm 0.034 \mu\text{M}$ għal ġenotip 3a (n = 106). F'dawn l-assaġġi, l-attività antivirali *in vitro* ta' sofosbuvir kontra l-ġenotipi inqas komuni 4, 5 u 6 kienet simili għal dik osservata għal ġenotipi 1, 2 u 3.

Il-preżenza ta' 40% tas-serum uman ma kellu l-ebda effett fuq l-attività kontra HCV ta' sofosbuvir.

Reżistenza

Koltura fiċ-ċelluli

HCV replicons b'suxxettibilità mnaqqa għal sofosbuvir intgħazlu fil-koltura taċ-ċelluli għal ġenotipi multipli li jinkludu 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a u 6a. Suxxettibilità mnaqqa għal sofosbuvir giet assoċjata mas-sostituzzjoni NS5B primarja S282T fil-ġenotipi replicon kollha eżaminati. Mutagenesi diretta mis-sit tas-sostituzzjoni S282T f' replicons ta' 8 ġenotipi, irriżultat f'suxxettibilità mnaqqa ta' minn 2 sa 18-il darba għal sofosbuvir u naqqset il-kapaċità tar-replikazzjoni virali b'89% sa 99% meta mqabbla mal-wild-type korrispondenti. F'assaġġi bijokimiċi, NS5B polymerase rikombinanti minn ġenotipi 1b, 2a, 3a u 4a li jesprimu s-sostituzzjoni S282T, urew suxxettibilità mnaqqa għal GS-461203 meta mqabbla ma' wild-types rispettivi.

Fi studji kliniċi

F'analizi miġbura ta' 991 individwu li rċiew sofosbuvir fi studji ta' Fażi 3, 226 individwu kkwalifikaw għal analizi ta' reżistenza minhabba falliment viroloġiku jew waqfien bikri tal-mediċina tal-istudju u kellhom HCV RNA ta' $> 1,000 \text{ IU/mL}$. Sekwenzi NS5B wara l-linja bażi kien disponibbli għal 225 mill-226 individwu, b'deġta b'sekwenzar profond (cutoff tal-assaġġ ta' 1%) ta' 221 minn dawn l-individwi. Is-sostituzzjoni S282T assoċjata ma' reżistenza għal sofosbuvir ma nstabt fl-ebda wiehed minn dawn l-individwi permezz ta' sekwenzar profond jew sekwenzar tal-popolazzjoni. Is-sostituzzjoni S282T f'NS5B giet osservata f'individwu wiehed li kien qed jirċievi Sovaldi wahdu fi studju ta' Fażi 2. Dan l-individwu kellu $< 1\%$ HCV S282T fil-linja bażi u żviluppa S282T ($> 99\%$) 4 ġimghat wara l-kura, li rriżultat f'bidla ta' 13.5 drabi fl- EC_{50} ta' sofosbuvir u naqqset il-kapaċità tar-replikazzjoni virali. Is-sostituzzjoni S282T reġgħet lura għal wild-type matul it-8 ġimghat ta' wara u ma setgħetx tiġi osservata aktar permezz ta' sekwenzar profond wara 12-il ġimgha wara l-kura.

Żewġ sostituzzjonijiet ta' NS5B, L159F u V321A, ġew osservati f'kampjuni minn rikaduta wara l-kura minn individwi multipli infettati b'HCV ta' ġenotip 3 fi studji kliniċi ta' Fażi 3. Ma ġie osservat l-ebda ċaqliq fis-suxxettibilità fenotipika għal sofosbuvir jew ribavirin ta' iżolati ta' individwi b'dawn is-sostituzzjonijiet. Barra minn hekk, sostituzzjonijiet S282R u L320F ġew osservati matul il-kura permezz ta' sekwenzar profond f'individwu qabel it-trapjant b'rispons parzjali għall-kura. Is-sinifikat kliniku ta' dawn is-sejbiet mhuwiex magħruf.

Effett ta' polimorfizmi ta' HCV fil-linja bażi fuq ir-riżultat tal-kura

Sekwenzi ta' NS5B fil-linja bażi nkisbu għal 1,292 individwu minn studji ta' Fażi 3 permezz ta' sekwenzar tal-popolazzjoni, u s-sostituzzjoni S282T ma nstabt fl-ebda individwu b'sekwenza disponibbli fil-linja bażi. F'analizi li evalwat l-effett ta' polimorfizmi fil-linja bażi fuq ir-riżultat tal-kura, ma giet osservata l-ebda assoċjazzjoni statistikament sinifikanti bejn il-preżenza ta' kwalunkwe varjant ta' HCV NS5B fil-linja bażi u r-riżultat tal-kura.

Reżistenza inkroċjata

Replicons HCV li jesprimu s-sostituzzjoni S282T assoċjata ma' reżistenza għal sofosbuvir kien suxxettibbli b'mod shiħ għal klassijiet oħrajn ta' mediċini kontra l-HCV. Sofosbuvir żamm l-attività kontra s-sostituzzjonijiet ta' NS5B, L159F u L320F, assoċjati ma' reżistenza għal inibituri oħrajn ta' nucleoside. Sofosbuvir kien attiv b'mod shiħ kontra sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal antivirali oħrajn li jaġixxu b'mod dirett b'mekkanizmi ta' azzjoni differenti, bħal inibituri non-nucleoside ta' NS5B, inibituri ta' protease NS3 u inibituri ta' NS5A.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' sofosbuvir giet evalwata f'ħames studji ta' Fazi 3 studji f'total ta' 1,568 individwu b'ġenotipi 1 sa 6 ta' epatite Ċ kronika. Studju wiehed twettaq f'individwi li qatt ma rċievew kura fil-passat, b'ġenotip 1, 4, 5 jew 6 ta' epatite Ċ kronika flimkien ma' peginterferon alfa 2a u ribavirin, u l-erba' studji l-oħrajn twettqu f'individwi b'ġenotip 2 jew 3 ta' epatite Ċ kronika flimkien ma' ribavirin, li jinkludi wiehed li sar f'individwi li qatt ma rċievew kura fil-passat, wiehed f'individwi intolleranti, ineligibbli jew ma jridux jirċievu interferon, wiehed f'individwi li fil-passat ġew ikkurati b'kors ibbażat fuq interferon, u waħda fl-individwi kollha irrispettivament mill-istorja ta' kura fil-passat jew il-kapaċità li jirċievu kura b'interferon. L-individwi f'dawn l-istudji kellhom mard kumpensat tal-fwied inkluz ċirrozi. Sofosbuvir ingħata f'doża ta' 400 mg darba kuljum. Id-doża ta' ribavirin kienet ibbażata fuq il-piż u kienet ta' 1,000-1,200 mg kuljum f'żewġ doži maqsumin, u d-doża ta' peginterferon alfa 2a, fejn applikabbli, kienet ta' 180 ug kull ġimgha. It-tul ta' żmien tal-kura kien fiss f'kull studju u ma kienx iggwidat mil-livelli tal-HCV RNA tal-individwi (l-ebda algoritmu ggwidat mir-rispons).

Il-valuri tal-HCV RNA fil-plażma tkejlu matul l-istudji kliniċi bl-użu tat-test COBAS TaqMan HCV (verżjoni 2.0), għall-użu mal-High Pure System. L-assaġġ kellu limitu iktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ - lower limit of quantification) ta' 25 IU/mL. Rispons viroloġiku sostnut (SVR - sustained virologic response) kien il-punt aħħari primarju li ddetermina r-rata ta' kura ta' HCV għall-istudji kollha li ġie definit bħala HCV RNA ta' inqas minn LLOQ wara 12-il ġimgha wara t-tmiem tal-kura (SVR12).

Studji kliniċi f'individwi b'epatite Ċ kronika ta' ġenotip 1, 4, 5 u 6

Individwi li qatt ma rċievew kura fil-passat - NEUTRINO (studju 110)

NEUTRINO kien studju open-label, li kellu parti waħda biss, li evalwa 12-il ġimgha ta' kura b'sofosbuvir flimkien ma' peginterferon alfa 2a u ribavirin f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 4, 5 jew 6.

L-individwi kkurati (n = 327) kellhom età medjana ta' 54 sena (medda: 19 sa 70); 64% tal-individwi kienu rġiel; 79% kienu Bojod; 17% kienu Suwed; 14% kienu Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI) kienet ta' 29 kg/m² (medda: 18 sa 56 kg/m²); 78% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' iktar minn 6 log₁₀ IU/mL; 17% kellhom iċ-ċirrozi; 89% kellhom ġenotip HCV 1 u 11% kellhom HCV ta' ġenotip 4, 5 jew 6. Tabella 5 tipprezenta r-rati ta' rispons għall-grupp ta' kura b'sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tabella 5: Rati ta' rispons fl-istudju NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgha (n = 327)
SVR12 globali	91% (296/327)
Riżultat għal individwi mingħajr SVR12	
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/327
Rikaduta ^a	9% (28/326)
Oħrajn ^b	1% (3/327)

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

b. Oħrajn jinkludu individwi li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma ġewx segwiti (lost to follow-up)).

Ir-rati ta' rispons għal sottogruppi magħżula huma pprezentati f'Tabella 6.

Tabella 6: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħzula f'NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgħa (n = 327)
Ġenotip	
Ġenotip 1	90% (262/292)
Ġenotip 4, 5 jew 6	97% (34/35)
Ċirrozi	
Le	93% (253/273)
Iva	80% (43/54)
Razza	
Suwed	87% (47/54)
Mhux Suwed	91% (249/273)

Ir-rati ta' SVR12 kienu għoljin b'mod simili f'individwi b'IL28B C/C allele [94/95 (99%)] fil-linja bażi u non-C/C (C/T jew T/T) allele [202/232 (87%)].

27/28 pazjent b'ġenotip 4 HCV kisbu SVR12. Individwu wiehed b'ġenotip 5 u s-6 individwi kollha b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 6 f'dan l-istudju kisbu SVR12.

Studji kliniċi f'individwi b'epatite Ċ kronika ta' ġenotip 2 u 3

Adulti li qatt ma rċievew kura fil-passat - FISSION (studju 1231)

FISSION kien studju open-label, li fih il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv, li evalwa 12-il ġimgħa ta' kura b'sofosbuvir u ribavirin meta mqabbla ma' 24 ġimgħa ta' kura b'peginterferon alfa 2a u ribavirin f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat, b'ġenotip ta' infezzjoni b'HCV 2 jew 3. Id-dożi ta' ribavirin użati fil-parti tal-istudju dwar sofosbuvir + ribavirin u peginterferon alfa 2a + ribavirin, kienu bbażati fuq il-piż, u kienu ta' 1,000-1,200 mg/jum u 800 mg/jum irrISPETTIVAMENT mill-piż, rISPETTIVAMENT. L-individwi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 u ġew stratifikati skont iċ-ċirrozi (preżenza kontra assenza), ġenotip HCV (2 kontra 3) u livell ta' HCV RNA fil-linja bażi ($< 6 \log_{10}$ IU/mL kontra $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL). Individwi b'ġenotip HCV 2 jew 3 ġew irregġstrati fi proporzjon ta' madwar 1:3.

L-individwi kkurati (n = 499) kellhom età medjana ta' 50 sena (medda: 19 sa 77); 66% tal-individwi kienu rġiel; 87% kienu Bojod; 3% kienu Suwed; 14% kienu Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI) kienet ta' 28 kg/m² (medda: 17 sa 52 kg/m²); 57% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' iktar minn 6 log₁₀ IU/mL; 20% kellhom iċ-ċirrozi; 72% kellhom ġenotip HCV 3. Tabella 7 tippreżenta r-rati ta' rispons għall-gruppi ta' kura b'sofosbuvir + ribavirin and peginterferon alfa + ribavirin.

Tabella 7: Rati ta' rispons fl-istudju FISSION

	SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 256)^a	PEG+RBV 24 ġimgħa (n = 243)
SVR12 globali	67% (171/256)	67% (162/243)
Ġenotip 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Ġenotip 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Riżultat għal individwi mingħajr SVR12		
Falliment viroloġiku waqt il-kura	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Rikaduta ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Oħrajn ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. L-analizi tal-effikaċja tinkludi 3 individwi b'infjezzjoni ta' ġenotip HCV 2/1 rikombinanti.

b. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' individwi b'HCV RNA < LLOQ fl-aħħar evalwazzjoni matul il-kura.

c. Oħrajn jinkludu individwi li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma ġewx segwiti (lost to follow-up)).

Id-differenza fir-rati globali ta' SVR12 bejn il-gruppi tal-kura b' sofosbuvir + ribavirin u peginterferon alfa + ribavirin kienet ta' 0.3% (95% intervall ta' kunfidenza: -7.5% sa 8.0%) u l-istudju ssodisfa l-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità definit minn qabel.

Ir-rati ta' rispons għal individwi b'ċirrozi fil-linja bazi huma pprezentati f'Tabella 8 skont il-ġenotip HCV.

Tabella 8: Rati ta' SVR12 skont iċ-ċirrozi u l-ġenotip fl-istudju FISSION

	Ġenotip 2		Ġenotip 3	
	SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 73)^a	PEG+RBV 24 ġimgħa (n = 67)	SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 183)	PEG+RBV 24 ġimgħa (n = 176)
Ċirrozi				
Le	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Iva	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. L-analizi tal-effikaċja tinkludi 3 individwi b'infjezzjoni ta' ġenotip HCV 2/1 rikombinanti.

Adulti intolleranti, ineligibbli jew li ma ridux interferon - POSITRON (studju 107)

POSITRON kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo, li evalwa 12-il ġimgħa ta' kura b' sofosbuvir u ribavirin (n = 207) meta mqabbla ma' placebo (n = 71) f'individwi li kienu intolleranti, ineligibbli jew li ma ridux interferonin. L-individwi ntgħażlu b' mod każwali fi proporzjon ta' 3:1 u ġew statifikati skont iċ-ċirrozi (preżenza kontra assenza).

L-individwi kkurati (n = 278) kellhom età medjana ta' 54 sena (medda: 21 sa 75); 54% tal-individwi kienu rġiel; 91% kienu Bojod; 5% kienu Suwed; 11% kienu Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI) kienet ta' 28 kg/m² (medda: 18 sa 53 kg/m²); 70% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bazi ta' iktar minn 6 log₁₀ IU/mL; 16% kellhom iċ-ċirrozi; 49% kellhom ġenotip HCV 3. Il-proporzjonijiet ta' individwi li kienu intolleranti, ineligibbli, jew li ma ridux interferon kienu ta' 9%, 44%, u 47%, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-individwi ma kienu rċievew l-ebda kura kontra HCV fil-passat (81.3%). Tabella 9 tippreżenta r-rati ta' rispons għall-gruppi ta' kura b' sofosbuvir + ribavirin u placebo.

Tabella 9: Rati ta' rispons fl-istudju POSITRON

	SOF+RBV 12-il ġimgha (n = 207)	Plaċebo 12-il ġimgha (n = 71)
SVR12 globali	78% (161/207)	0/71
Ġenotip 2	93% (101/109)	0/34
Ġenotip 3	61% (60/98)	0/37
Riżultat għal individwi mingħajr SVR12		
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/207	97% (69/71)
Rikaduta ^a	20% (42/205)	0/0
Oħrajn ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

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

b. Oħrajn jinkludu individwi li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma ġewx segwiti (lost to follow-up)).

Ir-rata ta' SVR12 fil-grupp ta' kura ta' sofosbuvir + ribavirin kienet statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-plaċebo ($p < 0.001$).

Tabella 10 tippreżenta l-analizi tas-sottogrupp skont il-ġenotip taċ-ċirrozi u l-interferon.

Tabella 10: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħzula skont il-ġenotip f'POSITRON

	SOF+RBV 12-il ġimgha	
	Ġenotip 2 (n = 109)	Ġenotip 3 (n = 98)
Ċirrozi		
Le	92% (85/92)	68% (57/84)
Iva	94% (16/17)	21% (3/14)
Klassifikazzjoni ta' interferon		
Ineliġibbli	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolleranti	100% (9/9)	50% (4/8)
Ma ridux	95% (56/59)	53% (23/43)

Adulti li rċievew kura fil-passat - FUSION (studju 108)

FUSION kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, li evalwa 12 jew 16-il ġimgha ta' kura b'sofosbuvir u ribavirin f'pazjenti li ma kisbux SVR, u li rċievew kura fil-passat ibbażata fuq interferon (dawk li rkadew u dawk li ma rrispondewx). L-individwi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 u ġew stratifikati skont iċ-ċirrozi (preżenza kontra assenza) u ġenotip HCV (2 kontra 3).

L-individwi kkurati (n = 201) kellhom età medjana ta' 56 sena (medda: 24 sa 70); 70% tal-individwi kienu rġiel; 87% kienu Bojod; 3% kienu Suwed; 9% kienu Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI) kienet ta' 29 kg/m² (medda: 19 sa 44 kg/m²); 73% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' iktar minn 6 log₁₀ IU/mL; 34% kellhom iċ-ċirrozi; 63% kellhom ġenotip HCV 3; 75% kellhom rikaduta fil-passat. Tabella 11 tippreżenta r-rati ta' rispons għall-gruppi ta' kura ta' sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgha u 16-il ġimgha.

Tabella 11: Rati ta' rispons fl-istudju FUSION

	SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 103)^a	SOF+RBV 16-il ġimgħa (n = 98)^a
SVR12 globali	50% (51/103)	71% (70/98)
Ġenotip 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Ġenotip 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Riżultat għal individwi mingħajr SVR12		
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/103	0/98
Rikaduta ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Oħrajn ^c	3% (3/103)	0/98

a. L-analiżi tal-effikaċja tinkludi 6 individwi b'infjezzjoni ta' ġenotip HCV 2/1 rikombonanti.

b. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' individwi b'HCV RNA < LLOQ fl-aħħar evalwazzjoni matul il-kura.

c. Oħrajn jinkludu individwi li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma ġewx segwiti (lost to follow-up)).

Tabella 12 tippreżenta l-analiżi tas-sottogrupp skont il-ġenotip taċ-ċirrozi u r-rispons għall-kura kontra HCV fil-passat.

Tabella 12: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħzula skont il-ġenotip fl-istudju FUSION

	Ġenotip 2		Ġenotip 3	
	SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 39)	SOF+RBV 16-il ġimgħa (n = 35)	SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 64)	SOF+RBV 16-il ġimgħa (n = 63)
Ċirrozi				
Le	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Iva	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Rispons għal kura kontra HCV fil-passat				
Dawk li rkadew	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Dawk li ma rrispondewx	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Adulti li qatt ma rċievew kura fil-passat u adulti li rċievew kura fil-passat - VALENCE (studju 133)
VALENCE kien studju ta' Fażi 3 li evalwa sofosbuvir flimkien ma' ribavirin ibbażat fuq il-piż, għall-kura ta' infjezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 jew 3 f'individwi li qatt ma rċievew kura fil-passat jew individwi li ma kisbux SVR meta rċievew kura fil-passat ibbażata fuq interferon, li jinkludu individwi b'ċirrozi kkompensata. L-istudju kien maħsub bħala paragun dirett ta' sofosbuvir u ribavirin kontra placebo għal 12-il ġimgħa. Madankollu, ibbażat fuq dejta emergenti, l-istudju kien unblended u l-individwi kollha b'HCV ta' ġenotip 2 komplew jirċievu sofosbuvir u ribavirin għal 12-il ġimgħa, filwaqt li l-kura għal individwi b'HCV ta' ġenotip 3 ġiet estiza għal 24 ġimgħa. Hdax-il individwu b'HCV ta' ġenotip 3 kienu diġà lestew il-kura b'sofosbuvir u ribavirin għal 12-il ġimgħa fil-hin tal-emenda.

L-individwi kkurati (n = 419) kellhom età medjana ta' 51 sena (medda: 19 sa 74); 60% tal-individwi kienu rġiel; il-medjan tal-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI) kienet ta' 25 kg/m² (medda: 17 sa 44 kg/m²); il-linja bażi medja tal-livell tal-HCV RNA kienet ta' 6.4 log₁₀ IU/mL; 21% kellhom ċirrozi; 78% kellhom ġenotip HCV 3; 65% kellhom rikaduta fil-passat. Tabella 13 tippreżenta r-rati ta' rispons għall-gruppi ta' kura ta' sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgħa u 24 ġimgħa.

Individwi tal-placebo mhumiex inkluzi fit-tabelli għax l-ebda wiehed minnhom ma kiseb SVR12.

Tabella 13: Rati ta' rispons fl-istudju VALENCE

	Ġenotip 2 SOF+RBV 12- il ġimgha (n = 73)	Ġenotip 3 SOF+RBV 12- il ġimgha (n = 11)	Ġenotip 3 SOF+RBV 24 ġimgha (n = 250)
SVR12 globali	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Riżultat għal individwi mingħajr SVR12			
Falliment viroloġiku waqt il- kura	0% (0/73)	0% (0/11)	0.4% (1/250)
Rikaduta ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Ohrajn ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

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

b. Ohrajn jinkludu individwi li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma ġewx segwiti (lost to follow-up)).

Tabella 14 tippreżenta l-analiżi tas-sottogrupp skont il-ġenotip għaċ-ċirrozi u esponiment għall-kura kontra HCV fil-passat.

Tabella 14: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħzula skont il-ġenotip fl-istudju VALENCE

	Ġenotip 2 SOF+RBV 12-il ġimgha (n = 73)	Ġenotip 3 SOF+RBV 24 ġimgha (n = 250)
Qatt ma rċiew kura fil- passat	97% (31/32)	93% (98/105)
Mhux ċirrotiċi	97% (29/30)	93% (86/92)
Ċirrotiċi	100% (2/2)	92% (12/13)
Irċiew kura	90% (37/41)	77% (112/145)
Mhux ċirrotiċi	91% (30/33)	85% (85/100)
Ċirrotiċi	88% (7/8)	60% (27/45)

Konkordanza SVR12 sa SVR24

Il-konkordanza bejn SVR12 u SVR24 (SVR 24 ġimgha wara t-tmiem tal-kura) wara l-kura b' sofosbuvir flimkien ma' ribavirin jew ribavirin u pegylated interferon turi valur ta' tbassir pożittiv ta' 99% u valur ta' tbassir negattiv ta' 99%.

Effikaċja klinika u sigurtà f' popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti koinfettati b' HCV/HIV - PHOTON-1 (studju 123)

Sofosbuvir ġie studjat fi studju kliniku open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' 12 jew 24 ġimgha ta' kura b' sofosbuvir u ribavirin f' individwi b' ġenotip 1, 2 jew 3 ta' epatite Ċ kronika koinfettati bl-HIV-1. Individwi b' ġenotip 2 u 3 kienu jew qatt ma rċiew kura fil-passat jew li rċiew kura, filwaqt li individwi b' ġenotip 1 qatt ma rċiew kura fil-passat. It-tul tal-kura kien ta' 12-il ġimgha f' individwi li qatt ma rċiew kura fil-passat b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 jew 3, u 24 ġimgha f' individwi li rċiew kura fil-passat bl-HCV ta' ġenotip 3, kif ukoll f' individwi b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1. L-individwi rċiew 400 mg ta' sofosbuvir u ribavirin ibbażat fuq il-piż (1,000 mg għal individwi li jiżnu < 75 kg jew 1,200 mg għal individwi li jiżnu ≥ 75 kg). L-individwi ma kinux fuq terapija antiretrovirali b' għadd ta' ċelluli CD4+ ta' > 500 ċelluli/mm³, jew kellhom HIV-1 li kien viroloġikament soppres b' għadd ta' ċelluli CD4+ ta' > 200 ċelluli/mm³. 95% tal-pazjenti rċiew terapija antiretrovirali fil-hin tar-registrazzjoni. Dejta preliminari dwar SVR12 hi disponibbli għal 210 individwi.

Tabella 15 tippreżenta r-rati ta' rispons skont il-ġenotip u esponiment fil-passat għall-kura kontra HCV.

Tabella 15: Rati ta' rispons fl-istudju PHOTON-1

	Ġenotip 2/3 qatt ma rċivew kura fil-passat SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 68)	Ġenotip 2/3 irċivew kura SOF+RBV 24 ġimgħa (n = 28)	Ġenotip 1 qatt ma rċivew kura fil-passat SOF+RBV 24 ġimgħa (n = 114)
SVR12 globali		93% (26/28)	76% (87/114)
Riżultat għal individwi mingħajr SVR12			
Falliment viroloġiku waqt il- kura	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Rikaduta ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Oħrajn ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

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

b. Oħrajn jinkludu individwi li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma ġewx segwiti (lost to follow-up)).

Tabella 16 tippreżenta l-analizi tas-sottogrupp skont il-ġenotip għaċ-ċirrozi.

Tabella 16: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħzula skont il-ġenotip fl-istudju PHOTON-1

	HCV ġenotip 2		HCV ġenotip 3	
	SOF+RBV 12-il ġimgħa TN (n = 26)	SOF+RBV 24 ġimgħa TE (n = 15)	SOF+RBV 12-il ġimgħa TN (n = 42)	SOF+RBV 24 ġimgħa TE (n = 13)
Total	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
L-ebda ċirrozi	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Ċirrozi	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN = qatt ma rċivew kura fil-passat; TE = irċivew kura.

Pazjenti li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied – studju 2025

Sofosbuvir ġie studjat f'individwi infettati b'HCV qabel ma sarilhom trapjant tal-fwied, fi studju kliniku open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' sofosbuvir u ribavirin mogħtija qabel it-trapjant biex jipprevjeni infezzjoni mill-ġdid b'HCV wara t-trapjant. Il-punt aħhari primarju tal-istudju kien rispons viroloġiku wara t-trapjant (pTVR, HCV RNA < LLOQ 12-il ġimgħa wara t-trapjant). Individwi infettati b'HCV, irrISPettivament mill-ġenotip, b'karċinoma epatoċellulari (HCC - hepatocellular carcinoma) li ssodisfaw il-kriterji MILAN, irċivew 400 mg ta' sofosbuvir u 1,000-1,200 mg ta' ribavirin kuljum għal massimu ta' 24 ġimgħa, sussegwentement emendata għal 48 ġimgħa, jew saż-żmien meta sar it-trapjant tal-fwied, liema minnhom seħħ l-ewwel. Twettqet analiżi interim fuq 61 individwu li rċivew sofosbuvir u ribavirin; il-maġġoranza tal-individwi kellhom ġenotip HCV 1, 44 individwu kienu CPT klassi A u 17-il individwu kienu CPT klassi B. Minn dawn il-61 individwu, 44 individwu kellhom trapjant tal-fwied wara sa 48 ġimgħa ta' kura b'sofosbuvir u ribavirin; 41 kellhom HCV RNA < LLOQ fil-hin tat-trapjant. Ir-rati ta' rispons viroloġiku tal-41 individwu ttrapjantati b'HCV RNA < LLOQ huma deskritti f'Tabella 17. It-tul tas-soppressjoni virali qabel it-trapjant kien l-iktar fattur li jbassar għal pTVR f'dawk li kienu HCV RNA kien ta' < LLOQ fil-hin tat-trapjant.

Tabella 17: Rispons viroloġiku wara t-trapjant f'individwi b'HCV RNA < LLOQ fil-hin tat-trapjant tal-fwied

	Ġimgha 12 wara t-trapjant (pTVR)^b
Rispons viroloġiku f'individwu li setgħu jiġu evalwati ^a	23/37 (62%)

a. Individwi li setgħu jiġu evalwati huma definiti bhala dawk li jkunu laħqu l-punt ta' zmien speċifikat fil-hin tal-analiżi interim.

b. pTVR (post transplant virologic response): rispons viroloġiku wara t-trapjant (HCV RNA < LLOQ 12-il ġimgha wara l-proċedura).

F'pazjenti li waqqfu t-terapija wara 24 ġimgha, skont il-protokoll, ir-rata ta' rikaduta kienet ta' 11/15.

Pazjenti li jirċievu trapjant tal-fwied - studju 0126

Sofosbuvir ġie studjat fi studju kliniku open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' 24 ġimgha ta' kura b' sofosbuvir u ribavirin f'pazjenti li rċewew trapjant tal-fwied, b'epatite Ċ kronika. Individwi eliġibbli kellhom ≥ 18 -il sena u kienu rċiewew trapjant tal-fwied minn 6 sa 150 xahar qabel l-iscreening. L-individwi kellhom HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL fl-iscreening u evidenza dokumentata ta' infezzjoni kronika bl-HCV qabel it-trapjant. Id-doża tal-bidu ta' ribavirin kienet ta' 400 mg mogħtija f' doża maqsuma ta' kuljum. Jekk l-individwi żammew livelli ta' emoglobina ta' ≥ 12 g/dL, id-doża ta' ribavirin żdiedet f' ġimghat 2, 4, u sa kull 4 ġimghat sakemm id-doża adatta bbażata fuq il-piż tkun intlaħqet (1,000 mg kuljum f'individwi li jiżnu < 75 kg, 1,200 mg kuljum f'individwi li jiżnu ≥ 75 kg). Il-medjan tad-doża ta' ribavirin kien ta' 600 mg-800 mg kuljum f' ġimghat 4-24.

Erbgħin individwu (33 b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 6 b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3 u 1 b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 4) ġew irreġistrati, li 35 minnhom fil-passat ma rnexxewx fuq kura bbażata fuq interferon, u li 16 minnhom kellhom ċirrozi. 28 minn 40 (70%) individwu kisbu SVR12: 22/33 (73%) b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 6/6 (100%) b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3, u 0/1 (0%) b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 4. L-individwi kollha li kisbu SVR12, kisbu SVR24 u SVR48.

Deskrizzjoni fil-qosor tar-risultati skont il-kors terapewtiku u t-tul tal-kura, paragun bejn l-istudji

It-tabelli li ġejjin (Tabella 18 sa Tabella 21) jipprezentaw dejta minn studji ta' Fażi 2 u Fażi 3 rilevanti għad-dożaġġ biex jgħinu lit-tobba kliniċi jiddetermina l-aħjar kors għal pazjenti individwali.

Tabella 18: Riżultati skont il-kors terapewtiku u t-tul tal-kura, paragon bejn l-istudji f'infjezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1

Popolazzjoni ta' pazjenti (Numru/isem tal-istudju)	Kors/Tul	Sottogrupp	Rata ta' % ta' SVR12 (n/N)
Qatt ma rċievew kura fil-passat ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgha	Total	90% (262/292)
		Ġenotip 1a	92% (206/225)
		Ġenotip 1b	83% (55/66)
		L-ebda ċirrozi	93% (253/273)
		Ċirrozi	80% (43/54)
Qatt ma rċievew kura fil-passat u koinfettati bl-HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 ġimgha	Total	76% (87/114)
		Ġenotip 1a	82% (74/90)
		Ġenotip 1b	54% (13/24)
		L-ebda ċirrozi	77% (84/109)
		Ċirrozi	60% (3/5)
Qatt ma rċievew kura fil-passat (QUANTUM ^b u 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 ġimgha	Total ^c	65% (104/159)
		Ġenotip 1a ^c	69% (84/121)
		Ġenotip 1b ^c	53% (20/38)
		L-ebda ċirrozi ^c	68% (100/148)
		Ċirrozi ^c	36% (4/11)

n = numru ta' individwi b'rispons għal SVR12; N = numru total ta' individwi f'kull grupp.

a. Għal pazjenti li rċievew kura fil-passat b'infjezzjoni HCV ta' ġenotip 1, ma teżisti l-ebda dejta bil-kombinazzjoni ta' sofosbuvir, peginterferon alfa u ribavirin. Għandha tinghata konsiderazzjoni għall-kura ta' dawn il-pazjenti, u li t-tul tat-terapija b'sofosbuvir, peginterferon alfa u ribavirin jista' potenzjalment jiġi estiż għal aktar minn 12-il ġimgha u sa u mhux aktar minn 24 ġimgha; speċjalment għal dawk is-sottogruppi li jkollhom fattur wieħed jew aktar storikament assoċjat ma' rati iktar baxxi ta' rispons għal terapija bbażati fuq interferon (l-ebda rispons fil-passat għal terapija b'peginterferon alfa u ribavirin, fibrozi/ċirrozi avanzata, konċentrazzjonijiet virali għoljin fil-linja bażi, razza sewda, ġenotip IL28B mhux CC).

b. Dawn huma studji esploratorji jew ta' Fazi 2. Ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela, għax in-numri tal-individwi huma żgħar u r-rati ta' SVR jistgħu jiġu affettwati mill-għażla tal-pazjenti.

ċ. Sommarju tad-dejta miż-żewġ studji.

Tabella 19: Riżultati skont il-kors terapewtiku u t-tul tal-kura, paragon bejn l-istudji f'infjezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2

Popolazzjoni ta' pazjenti (Numru/isem tal-istudju)	Kors/Tul	Sottogrupp	Rata ta' % ta' SVR12 (n/N)
Qatt ma rċievew kura fil-passat (FISSION)	SOF+RBV 12-il ġimgha	Total	95% (69/73)
		L-ebda ċirrozi	97% (59/61)
		Ċirrozi	83% (10/12)
Intolleranti għal interferon, ineligibbli jew ma ridux (POSITRON)	SOF+RBV 12-il ġimgha	Total	93% (101/109)
		L-ebda ċirrozi	92% (85/92)
		Ċirrozi	94% (16/17)
Ircievew kura (FUSION)	SOF+RBV 12-il ġimgha	Total	82% (32/39)
		L-ebda ċirrozi	90% (26/29)
		Ċirrozi	60% (6/10)
Qatt ma rċievew kura fil-passat (VALENCE)	SOF+RBV 12-il ġimgha	Total	97% (31/32)
		L-ebda ċirrozi	97% (29/30)
		Ċirrozi	100% (2/2)
Ircievew kura (VALENCE)	SOF+RBV 12-il ġimgha	Total	90% (37/41)
		L-ebda ċirrozi	91% (30/33)
		Ċirrozi	88% (7/8)
Ircievew kura (FUSION)	SOF+RBV 16-il ġimgha	Total	89% (31/35)
		L-ebda ċirrozi	92% (24/26)
		Ċirrozi	78% (7/9)

Popolazzjoni ta' pazjenti (Numru/isem tal-istudju)	Kors/Tul	Sottogrupp	Rata ta' % ta' SVR12 (n/N)
Qatt ma rċievew kura fil-passat koinfettati bl-HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12-il ġimġha	Total	88% (23/26)
		L-ebda ċirrozi	88% (22/25)
		Ċirrozi	100% (1/1)
Irċievew kura koinfettati bl-HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 ġimġha	Total ^a	93% (14/15)
		L-ebda ċirrozi ^a	92% (12/13)
		Ċirrozi ^a	100% (2/2)
Qatt ma rċievew kura fil-passat (ELECTRON ^b u PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimġha	Total ^c	96% (25/26)
Irċievew kura (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimġha	Total	96% (22/23)
		L-ebda ċirrozi	100% (9/9)
		Ċirrozi	93% (13/14)

n = numru ta' individwi b'rispons għal SVR12; N = numru total ta' individwi f'kull grupp.

a. Din id-dejta hi preliminari.

b. Dawn huma studji esploratorji jew ta' Fazi 2. Ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela, għax in-numri ta' individwi huma żgħar u r-rati ta' SVR jistgħu jiġu affettwati mill-għażla tal-pazjenti. Fl-istudju ELECTRON (N = 11), it-tul tal-kura b'peginterferon alfa varja minn 4-12-il ġimġha flimkien ma' sofosbuvir + ribavirin.

ċ. Il-pazjenti kollha ma kinux ċirrotiċi f'dawn iż-żewġ studji.

Tabella 20: Riżultati skont il-kors terapewtiku u t-tul tal-kura, paragon bejn l-istudji f'infjezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3

Popolazzjoni ta' pazjenti (Numru/isem tal-istudju)	Kors/Tul	Sottogrupp	Rata ta' % ta' SVR12 (n/N)
Qatt ma rċievew kura fil-passat (FISSION)	SOF+RBV 12-il ġimġha	Total	56% (102/183)
		L-ebda ċirrozi	61% (89/145)
		Ċirrozi	34% (13/38)
Intolleranti għal interferon, ineligibbli jew ma ridux (POSITRON)	SOF+RBV 12-il ġimġha	Total	61% (60/98)
		L-ebda ċirrozi	68% (57/84)
		Ċirrozi	21% (3/14)
Irċievew kura (FUSION)	SOF+RBV 12-il ġimġha	Total	30% (19/64)
		L-ebda ċirrozi	37% (14/38)
		Ċirrozi	19% (5/26)
Irċievew kura (FUSION)	SOF+RBV 16-il ġimġha	Total	62% (39/63)
		L-ebda ċirrozi	63% (25/40)
		Ċirrozi	61% (14/23)
Qatt ma rċievew kura fil-passat (VALENCE)	SOF+RBV 24 ġimġha	Total	93% (98/105)
		L-ebda ċirrozi	94% (86/92)
		Ċirrozi	92% (12/13)
Irċievew kura (VALENCE)	SOF+RBV 24 ġimġha	Total	77% (112/145)
		L-ebda ċirrozi	85% (85/100)
		Ċirrozi	60% (27/45)
Qatt ma rċievew kura fil-passat koinfettati bl-HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12-il ġimġha	Total	67% (28/42)
		L-ebda ċirrozi	67% (24/36)
		Ċirrozi	67% (4/6)
Irċievew kura koinfettati bl-HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 ġimġha	Total ^a	92% (12/13)
		L-ebda ċirrozi ^a	100% (8/8)
		Ċirrozi ^a	80% (4/5)

Popolazzjoni ta' pazjenti (Numru/isem tal-istudju)	Kors/Tul	Sottogrupp	Rata ta' % ta' SVR12 (n/N)
Qatt ma rċievew kura fil-passat (ELECTRON ^b u PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgħa	Total ^c	97% (38/39)
Irċievew kura (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgħa	Total	83% (20/24)
		L-ebda ċirrozi	83% (10/12)
		Ċirrozi	83% (10/12)

n = numru ta' individwi b'rispons għal SVR12; N = numru total ta' individwi f'kull grupp.

a. Din id-dejta hi preliminari.

b. Dawn huma studji esploratorji jew ta' Fażi 2. Ir-rizultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela, għax in-numri ta' individwi huma żgħar u r-rati ta' SVR jistgħu jiġu affettwati mill-għażla tal-pazjenti. Fl-istudju ELECTRON (N = 11), it-tul tal-kura b'peginterferon alfa varja minn 4-12-il ġimgħa flimkien ma' sofosbuvir +ribavirin.

c. Il-pazjenti kollha ma kinux ċirrotiċi f'dawn iż-żewġ studji.

Tabella 21: Rizultati skont il-kors terapewtiku u t-tul tal-kura, paragun bejn l-istudji f'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 4, 5 u 6

Popolazzjoni ta' pazjenti (Numru/isem tal-istudju)	Kors/Tul	Sottogrupp	Rata ta' % ta' SVR12 (n/N)
Qatt ma rċievew kura fil-passat (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgħa	Total	97% (34/35)
		L-ebda ċirrozi	100% (33/33)
		Ċirrozi	50% (1/2)

n = numru ta' individwi b'rispons għal SVR12; N = numru total ta' individwi f'kull grupp.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati rizultati tal-istudji b'sofosbuvir f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjonijiet pedjatriċi fil-kura ta' epatite Ċ kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Sofosbuvir hu prodroga nucleotide li jiġi metabolizzat b'mod estensiv. Il-metabolit attiv jiġi ffurmat f'epatociti u mhuwiex osservat fil-plażma. Il-metabolit predominanti (> 90%), GS-331007, hu inattiv. Jiġi ffurmat permezz ta' passagġi sekwenzjali u paralleli għall-formazzjoni tal-metabolit attiv.

Assorbiment

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' sofosbuvir u tal-metabolit predominanti li jiċċirkola GS-331007 ġew evalwati f'individwi adulti b'sahhithom u f'individwi bl-epatite Ċ kronika. Wara l-ghoti orali, sofosbuvir ġie assorbit malajr u l-oghla konċentrazzjoni fil-plażma ġiet osservata ~0.5-2 sigħat wara d-doża, irrISPettivament mil-livell tad-doża. L-oghla konċentrazzjoni ta' GS-331007 fil-plażma ġiet osservata bejn sagħtejn sa 4 sigħat wara d-doża. Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'individwi b'ġenotipi 1 sa 6 b'infezzjoni bl-HCV (n = 986), l-AUC₀₋₂₄ fl-istat fiss għal sofosbuvir u GS-331007 kien ta' 1,010 ng•h/mL u 7,200 ng•h/mL, rispettivament. Meta mqabbla ma' individwi b'sahhithom (n = 284), l-AUC₀₋₂₄ ta' sofosbuvir u GS-331007 kienet 57% oghla u 39% iktar baxxi, rispettivament f'individwi infettati bl-HCV.

Effetti tal-ikel

Fir-rigward tal-kundizzjonijiet fl-istat sajjem, l-ghoti ta' doża wahda ta' sofosbuvir ma' ikla standardizzata b'ammont għoli ta' xaham naqqas ir-rata tal-assorbiment ta' sofosbuvir. Il-grad ta' assorbiment ta' sofosbuvir żdied b'madwar 1.8 drabi, bi ftit effett fuq l-oghla konċentrazzjoni. L-esponiment għal GS-331007 ma nbidilx fil-preżenza ta' ikla b'hafna xaham.

Distribuzzjoni

Sofosbuvir mhuwiex substrat għal trasportaturi tal-assorbiment tal-fwied, organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 jew 1B3, u organic cation transporter (OCT) 1. Filwaqt li jkun soġġett għal

tnixxija tubular attiva, GS-331007 mhuwiex substrat għal trasportaturi tal-kliewi li jinkludu organic anion transporter (OAT) 1 jew 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP jew MATE1. Sofosbuvir u GS-331007 mhumiex inibituri tat-trasportaturi tal-medicina ta' P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 u OCT1. GS-331007 mhuwiex inibitur ta' OAT1, OCT2, u MATE1.

Sofosbuvir jehel b'rata ta' madwar 85% mal-proteini tal-plazma tal-bniedem (dejta *ex vivo*) u t-twahhil hu indipendenti mill-koncentrazzjoni tal-medicini fuq il-medda ta' 1 µg/mL sa 20 µg/mL. It-twahhil ta' GS-331007 mal-proteina kien minimu fil-plazma umana. Wara doza wahda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir f'individwi b'sahhithom, il-proporzjon tad-demem mal-plazma ta' radjuattivita' ¹⁴C kien ta' madwar 0.7.

Bijotrasformazzjoni

Sofosbuvir jigi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied biex jifforma n-nucleoside analog farmakologikament attiv triphosphate GS-461203. Il-passagg ta' attivazzjoni metabolika jinvolve idrolizi sekwenzjali tal-carboxyl ester moiety katalizzata minn cathepsin umana A (CatA) jew carboxylesterase 1 (CES1) u phosphoramidate cleavage minn histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) segwita minn fosforilazzjoni mill-passagg tal-bijosintesi ta' pyrimidine nucleotide. Id-defosforilazzjoni tirrizulta fil-formazzjoni tal-metabolit nucleoside GS-331007 li ma jistax jigi fosforilizzat mill-gdid b'mod effiċjenti u li hu nieqes minn attivita' kontra HCV *in vitro*. Sofosbuvir u GS-331007 mhumiex substrati jew inibituri ta' UGT1A1 jew enzimi ta' CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2D6.

Wara doza wahda orali ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir, sofosbuvir u GS-331007 kienu jammontaw għal madwar 4% u > 90% tal-esponent sistemiku tal-materjal relatat mal-medicina (it-total tal-AUC molekulari aggstustat għall-piz ta' sofosbuvir u l-metaboliti tiegħu), rispettivament.

Eliminazzjoni

Wara doza orali wahda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir, il-medja tal-irkupru totali tad-doza kienet iktar minn 92%, u kienet tikkonsisti minn madwar 80%, 14%, u 2.5% irkuprata fl-awrina, fl-ippurgar u fl-arja li tintrema 'l barra man-nifs, rispettivament. Il-maggoranza tad-doza ta' sofosbuvir irkuprata fl-awrina kienet GS-331007 (78%) filwaqt li 3.5% giet irkuprata bhala sofosbuvir. Din id-dejta tindika li t-tnehhija mill-kliewi hi l-passagg ewlieni tat-tnehhija għal GS-331007 b'parti kbira li kienet innixxija b'mod attiv. Il-medjan tal-half-lives terminali ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 kien ta' 0.4 u 27 siegħa rispettivament.

Linearita'/nuqqas ta' linearita'

Il-linearita' tad-doza ta' sofosbuvir u tal-metabolit primarju tiegħu, GS-331007, gew evalwati f'individwi f'sahhithom sajmin. L-AUCs ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 joqorbu biex ikunu proporzjonali għad-doza fuq il-medda tad-doza ta' 200 mg sa 400 mg.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Sess u razza

L-ebda differenza farmakokinetika klinikament rilevanti minhabba s-sess jew ir-razza ma giet identifikata għal sofosbuvir u GS-331007.

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'individwi infettati b'HCV uriet li fil-medda ta' eta' (19 sa 75 sena) analizzata, l-eta' ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq l-esponent għal sofosbuvir u GS-331007. L-istudji klinici ta' sofosbuvir kienu jinkludu 65 individwu li kellhom 65 sena jew aktar. Ir-rati ta' rispons osservati għal individwi li kellhom aktar minn 65 sena kienu simili għal dawk ta' persuni izghar fil-gruppi kollha ta' kura.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir giet studjata f'individwi li kienu negattivi għal HCV, b'indeboliment tal-kliewi hafif (eGFR ≥ 50 u < 80 mL/min/1.73m²), moderat (eGFR ≥ 30 u < 50 mL/min/1.73m²), u sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) u individwi b'ESRD li kienu jehtiegu l-emodjalizi wara doza wahda ta' 400 mg ta' sofosbuvir. Fir-rigward ta' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi

(eGFR > 80 mL/min/1.73 m²), l-AUC_{0-inf} ta' sofosbuvir kienet ta' 61%, 107% u 171% oghla f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u sever tal-kliewi, filwaqt li l-AUC_{0-inf} ta' GS-331007 kienet ta' 55%, 88% u 451% oghla, rispettivament. F'individwi b'ESRD, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi, l-AUC_{0-inf} ta' sofosbuvir kienet ta' 28% oghla meta d-doża ta' sofosbuvir inghatat siegħa qabel l-emodijalizi, meta mqabbla ma' 60% oghla meta d-doża ta' sofosbuvir inghatat siegħa wara l-emodijalizi. L-AUC_{0-inf} ta' GS-331007 f'individwi b'ESRD ma setax jiġi determinat b'mod affidabbli; madankollu, id-dejta tindika esponiment oghla b'mill-inqas 10 u 20 darba iktar għal GS-331007 f'individwi b'ESRD meta mqabbel ma' individwi normali meta Sovaldi ingħata siegħa qabel jew siegħa wara l-emodijalizi, rispettivament.

L-emodijalizi tista' tneħhi b'mod effiċjenti (53% proporzjon ta' estrazzjoni) il-metabolit predominanti li jiċċirkola GS-331007. Sessjoni ta' emodijalizi ta' 4 sigħat neħhiet madwar 18% tad-doża mogħtija. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. Is-sigurtà ta' Sovaldi ma ġietx evalwata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew ESRD (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir ġiet studjata wara dożagġ ta' 7 ijiem ta' 400 mg ta' sofosbuvir f'individwi infettati b'HCV b'indeboliment moderat u sever tal-fwied (CPT klassi B u Ċ). Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, l-AUC₀₋₂₄ ta' sofosbuvir kienet 126% u 143% oghla f'individwi b'indeboliment moderat u sever tal-fwied, filwaqt li l-AUC₀₋₂₄ ta' GS-331007 kien 18% u 9% oghla, rispettivament. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'individwi infettati b'HCV, indikat li ċ-ċirrozi ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal sofosbuvir u GS-331007. L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir mhu rakkmandat għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat u sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir u GS-331007 f'individwi pedjatriki ma ġietx stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Intwera li l-effikaċja, f'termini ta' rispons viroloġiku rapidu, tikkorrela ma' esponiment għal sofosbuvir kif ukoll għal GS-331007. Madankollu, l-ebda waħda minn dawn l-entitajiet ma ġiet evidenzjata li hi markatur surrogate generali għall-effikaċja (SVR12) fid-doża terapewtika ta' 400 mg.

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

Fi studji tossikoloġiċi dwar dozi ripetuti fil-firien u fil-klieb, dozi għoljin ta' taħlita dijastereomerika 1:1 ikkawżat effetti avversi fil-fwied (fil-klieb) u fil-qalb (fil-firien) u reazzjonijiet gastrointestinali (fil-klieb). L-esponiment għal sofosbuvir fi studji dwar annimali gerriema ma setax jiġi osservat x'aktarx minhabba l-attività għolja ta' esterase; madankollu, l-esponiment għall-metabolit maġġuri GS-331007 fid-doża avversa kien 29 darba (fil-firien) u 123 darba (fil-klieb) oghla mill-esponiment kliniku f'doża ta' 400 mg ta' sofosbuvir. L-ebda sejbiet fil-fwied jew fil-qalb ma ġew osservati fi studji dwar tossiċità kronika f'esponimenti 9 darbiet (fil-firien) u 27 darba (fil-klieb) oghla mill-esponiment kliniku.

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

Studji dwar il-karċinoġeniċità fil-ġrieden u l-firien ma jindikaw l-ebda potenzjal karċinoġeniku ta' sofosbuvir mogħti f'dozi sa 600 mg/kg/jum fil-ġrieden u 750 mg/kg/jum fil-firien. L-esponiment għal GS-331007 f'dawn l-istudji kien sa 30 darba (fil-ġrieden) u 15-il darba (fil-firien) oghla mill-esponiment kliniku f'doża ta' 400 mg ta' sofosbuvir.

Sofosbuvir ma kellu l-ebda effett fuq il-vijabilità embrijufetali jew fuq il-fertilità fil-firien u ma kienx teratogeniku fi studji dwar l-iżvilupp fil-firien u fil-fniek. L-ebda effett avvers fuq l-imġiba, ir-

riproduzzjoni, jew l-iżvilupp tal-frieh fil-firien ma ġew irrappuratati. Fi studji fil-frieh, l-esponiment għal sofosbuvir kien ta' 9 darbiet tal-esponiment kliniku mistenni. Fi studji fil-firien, l-esponiment għal sofosbuvir ma setax jiġi determinat iżda l-marġni tal-esponiment ibbażati fuq il-metabolit maġġuri uman kienu bejn 8 u 28 darba oghla mill-esponiment kliniku b'doża ta' 400 mg ta' sofosbuvir.

Materjal miksub minn sofosbuvir ġie ttrasferit minn ġol-plaċenta f'firien tqal u fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose (E460(i))

Croscarmellose sodium

Colloidal anhydrous silica (E551)

Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

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

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin: kartun ta' barra li fihom 1 fliexkun ta' 28 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li jkun fihom 84 (3 fliexken ta' 28) pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ir-Renju Unit

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

EU/1/13/894/001
EU/1/13/894/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 jannar 2014

10. DATA TA' REVIZJONI 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(I) 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 jinghata 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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati 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)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

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

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

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Sabiex tiġi stmata r-rikorrenza ta' karċinoma epatoċellulari assoċjata ma' Sovaldi, l-MAH se jagħmel studju prospettiv ta' sigurtà bl-użu ta' dejta li ġejja minn koorti ta' grupp ta' pazjenti ddefinit b'mod ċar, abbażi ta' protokoll miftiehem li jistabbilixxi kriterji għar-reġistrazzjoni u segwitu tal-pazjenti f'termini taż-żmien u l-metodu tal-eżami. Il-protokoll se jiġi sottomess sal-15 ta' Ġunju 2017 u r-risultati finali tal-istudju sa:</p>	<p>Q2 2021</p>

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sovaldi 400 mg pilloli miksija b'rita
sofosbuvir

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita.
84 (3 fliexken ta' 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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ir-Renju Unit

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

EU/1/13/894/001 28 pillola miksija b'rita
EU/1/13/894/002 84 (3 fliexken ta' 28) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sovaldi [Ippakkjar ta' barra biss]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Sovaldi 400 mg pilloli miksija b'rita sofosbuvir

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Sovaldi u għalxiex jintuża

Sovaldi fih is-sustanza attiva sofosbuvir li jingħata biex jikkura infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ f'adulti li jkollhom 18-il sena u aktar.

Epatite Ċ hi infezzjoni tal-fwied ikkawżata minn virus. Din il-mediċina taħdem billi tnaqqas l-ammont ta' virus tal-epatite Ċ fil-ġisem tiegħek u tneħħi l-virus mid-demem tiegħek fuq perjodu ta' żmien.

Sovaldi dejjem jittiehed ma' mediċini oħrajn. Mhux se jaħdem waħdu. Jittiehed b'mod komuni ma':

- Ribavirin, jew
- Peginterferon alfa u ribavirin

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sovaldi

Tiħux Sovaldi

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

→Jekk dan japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Sovaldi dejjem jittiehed ma' mediċini oħrajn (ara sezzjoni 1 hawn fuq). Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina jekk inti:

- Qed tiehu, jew hadt f'dawn l-aħħar ftit xhur, il-mediċina amiodarone biex tikkura rata ta' taħbit tal-qalb irregolari (it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra kuri alternattivi jekk tkun hadt din il-mediċina);
- Għandek problemi oħrajn tal-fwied minbarra l-epatite C, eż. jekk qed tistenna trapjant tal-fwied;
- Bhalissa għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni preċedenti bil-virus tal-epatite B, minhabba li t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib;
- Għandek problemi tal-kliewi. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk għandek problemi severi tal-kliewi jew jekk qiegħed fuq dijaliżi tal-kliewi, għax l-effetti ta' Sovaldi fuq pazjenti bi problemi severi tal-kliewi ma ġewx ittestjati b'mod sħiħ.

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

- qtuġh ta' nifs jew il-qtuġh ta' nifs li diġà għandek imur għall-agħar
- sturdament
- palpitazzjonijiet
- hass ħazin

Testijiet tad-demmm

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

- Jiddeċiedi liema mediċini oħrajn għandek tiehu flimkien ma' Sovaldi u għal kemm zmien għandek teħodhom;
- Jikkonferma li l-kura tkun ħadmet u li inti ma jkunx fadallek virus tal-epatite C.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Sovaldi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Dawn jinkludu mediċini li ġejjin mill-ħxejjex u mediċini miksuba mingħajr riċetta.

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

B'mod partikulari, tiħux Sovaldi jekk qed tiehu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:

- Oxcarbazepine (mediċina li tintuża għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
- Modafinil (mediċina għall-kura ta' persuni b'narkolessija biex tghinhom jibqgħu mqajmin).

Dan minhabba li jagħmlu Sovaldi jahdem inqas tajjeb.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiehu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:

- Amiodarone, użat biex jikkura rata ta' taħbit tal-qalb irregolari.

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

Tqala u kontraċezzjoni

It-tqala trid tiġi evitata minhabba l-użu ta' Sovaldi flimkien ma' ribavirin. Ribavirin jista' jagħmel hafna ħsara lil tarbija mhux imwielda. Għalhekk, inti u s-sieheb/sieħba tiegħek għandkom tiehdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali jekk hemm kwalunkwe ċans li sseħħ tqala.

- Sovaldi jintuża b'mod komuni flimkien ma' ribavirin. Ribavirin jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek. Għalhekk hu importanti hafna li inti (jew is-sieħba tiegħek) **ma toħroġx tqila** matul din it-terapija.
- Inti jew is-sieheb tiegħek għandkom tużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni **matul il-kura u wara l-kura**. Hu importanti hafna li inti taqra s-sezzjoni "Tqala" fil-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin b'attenzjoni kbira. Staqsi lit-tabib tiegħek għal metodu ta' kontraċezzjoni effettiv li jkun xieraq għalik.
- Jekk inti jew is-sieħba tiegħek tinqabad tqila waqt il-kura b'Sovaldi jew fix-xhur ta' wara l-kura, inti trid **tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament**.

Treddigh

M'għandekx tredda' matul il-kura b'Sovaldi. Mhuwiex magħruf jekk sofosbuvir, is-sustanza attiva ta' Sovaldi, jgħaddix fil-halib tas-sider uman.

Sewqan u thaddim ta' magni

Meta ħadu Sovaldi flimkien ma' mediċini oħrajn għal kura ta' infezzjoni ta' epatite Ċ, il-pazjenti rrappurtaw għeja, sturdament, vista mċajpra u tnaqqis fl-attenzjoni. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti, issuqx u tużax għodda jew magni.

3. Kif għandek tiehu Sovaldi

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

Doża rakkomandata

Id-doża rakkomandata hija **pillola waħda darba kuljum** mal-ikel. It-tabib tiegħek se jgħidlek għal kemm żmien għandek tiehu Sovaldi.

Ibla' l-pillola shiħa. Tomgħodx, tgħaffiġx u taqsamx il-pillola għax għandha togħma morra hafna. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok problemi biex tibra' l-pilloli.

Sovaldi għandu dejjem jittiehed flimkien ma' mediċini oħrajn għall-użu kontra l-epatite Ċ.

Jekk tirremetti **inqas minn sagħtejn** wara li tiehu Sovaldi, hu pillola oħra. Jekk tirremetti **iktar minn sagħtejn** wara li tkun ħadtu, m'hemmx bżonn li tiehu pillola oħra sakemm jasal il-hin għad-doża skedata normali tiegħek.

Jekk tiehu Sovaldi aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Sovaldi

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

Jekk tinsa tiehu doża:

- **u tinnota fi żmien 18-il siegħa** mill-hin tas-soltu li fih tiehu Sovaldi, inti trid tiehu l-pillola mill-aktar fis possibbli. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu fil-hin tas-soltu.

- **u tinnota 18-il siegħa wara jew aktar** mill-hin tas-soltu li fih tiehu Sovaldi, stenna u hu d-doża li jkun imissek tiehu fil-hin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja (zewġ doži qrib xulxin).

Tiqafx tiehu Sovaldi

Tiqafx tiehu din il-mediċina ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Hu importanti hafna li inti ttejjem il-kors shiħ ta' kura biex tagħti l-mediċini l-aħjar ċans biex jikkuraw l-infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Meta qed tiehu Sovaldi flimkien ma' mediċina oħra biex tittratta infezzjoni mill-mikrobu tal-epatite Ċ (inkluż daclatasvir, simeprevir u ledipasvir) u amiodarone (mediċina użata minhabba problemi tal-qalb), jista' jkollok wiehed jew aktar mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- taħbit tal-qalb bil-mod jew irregolari jew problemi fir-ritmu tal-qalb
- qtugh ta' nifs jew il-qtugh ta' nifs li diġà għandek imur għall-aġar

Għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar tiegħek jekk waqt it-terapija tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

Meta tiehu Sovaldi ma' ribavirin jew kemm peginterferon alfa kif ukoll ribavirin, jista' jkollok wiehed jew aktar mill-effetti sekondarji t'hawn taht:

Effetti sekondarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- deni, tertir ta' bard, sintomi bħal tal-influenza
- dijarea, thossok imdardar, tirremetti
- diffikultà biex torqod (nuqqas ta' rقاد)
- thossok għajjen u irritabbli
- uġiġħ ta' ras
- raxx, ħakk fil-ġilda
- nuqqas ta' aptit
- thossok stordut
- uġiġħ u dulur fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi
- qtugh ta' nifs, sogħla

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- għadd baxx taċ-ċelluli tad-demmm ħomor (anemija); is-sinjali jistgħu jinkludu li thossok għajjen, uġiġħ ta' ras, qtugh ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju
- għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod (newtopenija); is-sinjali jistgħu jinkludu li jkollok iktar infezzjonijiet mis-soltu, li jinkludu deni u tertir ta' bard, uġiġħ fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq
- għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm
- tibdil fil-fwied tiegħek (kif muri minn žieda fl-ammonti ta' sustanza msejħa bilirubina fid-demmm)

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- tibdil fil-burdata, thossok imdejjaq, thossok ansjuż u thossok aġitat
- vista mċajpra
- uġiġħ ta' ras qawwi (emigranja), telf tal-memorja, telf tal-koncentrazzjoni
- telf ta' piż
- qtugh ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju

- skonfort fiż-żaqq, stitikezza, ħalq xott, indigestjoni, rifuss tal-aċidu
- telf ta' xagħar u x-xagħar jehfief
- ġilda xotta
- uġiġħ fiċ-ċadar, spażmi fil-muskoli
- uġiġħ fis-sider, thossok dghajjef
- tieħu rih (nazofaringite)

→ **Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla 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 Sovaldi

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u il-kartuna wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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 Sovaldi

- **Is-sustanza attiva hi** sofosbuvir. Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' sofosbuvir.
- **Is-sustanzi l-oħra huma**
Qalba tal-pillola:
Mannitol, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.

Kisja tar-rita:

Polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol 3350, talc, yellow iron oxide.

Kif jidher Sovaldi u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita huma sofor, b'forma ta' kapsula, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "7977" fuq in-naħa l-oħra.

Kull flixxkun fih dessikant tas-silica gel (sustanza li tnixxef) li jrid jinzamm ġol-flixxkun biex jgħin halli jipprotegi l-pilloli tiegħek. Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin: kartun ta' barra li fihom 1 flixxkun ta' 28 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li jkun fihom 84 (3 fliexken ta' 28) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ir-Renju Unit

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Gilead Sciences International Ltd.
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

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

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

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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