

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epclusa 400 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
Epclusa 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Epclusa 400 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

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

Epclusa 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Epclusa 400 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

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

Epclusa 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, roża, b'forma ovali, b'daqs ta' 14-il mm x 7 mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "S/V" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epclusa huwa indikat għat-trattament ta' infezzjoni kronika bil-virus tal-epatite Ċ (HCV - hepatitis C virus) f'pazjenti b'età minn 3 snin 'il fuq (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Epclusa għandu jinbeda u jiġi mmonitorjat minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'infezzjoni tal-HCV.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Epclusa fl-adulti hi ta' pillola waħda ta' 400 mg/100 mg, meħuda oralment, darba kuljum mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża rakkomandata ta' Epclusa f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin 'il fuq hija bbażata fuq il-piż kif mogħti fid-dettall fit-Tabella 3.

Formulazzjoni ta' granijiet ta' Epclusa hija disponibbli għat-trattament ta' infezzjoni kronika tal-HCV f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin 'il fuq li għandhom diffikultà biex jibilgħu l-pilloli miksija

b'rita. Għall-pazjenti li jiżnu < 17-il kg, jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-granijiet Epclusa 200 mg/50 mg jew 150 mg/37.5 mg.

Tabella 1: Trattament u tul rakkomandat għall-adulti irrispettivament mill-ġenotipi tal-HCV

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

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

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

Id-dożaġġ li ġej hu rakkomandat għall-adulti meta ribavirin jinqasam f'żewġ doži ta' kuljum u jingħata mal-ikel:

Tabella 2: Gwida għad-dożaġġ ta' ribavirin meta jingħata flimkien ma' Epclusa lill-adulti b'ċirrozi mhux ikkumpensata

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

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

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

Tabella 3: Trattament u tul rakkomandati għall-pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 Snin sa < 18-il Sena irrispettivament mill-ġenotip tal-HCV bl-użu tal-Pilloli Epclusa*

Piż tal-ġisem (kg)	Għoti tad-doži ta' pilloli Epclusa	Doża ta' kuljum ta' Sofosbuvir/Velpatasvir	Kors ta' trattament rakkomandat
≥ 30	pillola waħda ta' 400 mg/100 mg darba kuljum jew żewġ pilloli ta' 200 mg/50 mg darba kuljum	400 mg/100 mg kuljum	Epclusa għal 12-il ġimgħa
17 sa < 30	pillola waħda ta' 200 mg/50 mg darba kuljum	200 mg/50 mg kuljum	

* Epclusa huwa disponibbli wkoll bħala granijiet għall-pazjenti pedjatriċi b'infjezzjoni kronika tal-HCV b'età minn 3 snin 'il fuq. Għall-pazjenti li jiżnu < 17-il kg, jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-granijiet Epclusa 200 mg/50 mg jew 150 mg/37.5 mg.

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

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

Pazjenti adulti li fil-passat ma ħadmitx fuqhom terapija b'kors li kien fih NS5A
Epclusa + ribavirin għal 24 ġimgħa jistgħu jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Epclusa mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi.

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR - estimated glomerular filtration rate] < 30 mL/min/1.73 m²) u b'mard tal-kliewi li jinsab fl-aħħar stadju (ESRD - end stage renal disease) li jkunu jeħtieġu l-emodijalisi. Epclusa jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Epclusa fit-tfal li għandhom inqas minn 3 snin ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibilgħu l-pillola/i shiħa/shaħ bi jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2). Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li l-pilloli miksija b'rita ma jintmagħdux u ma jifarrkux.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' P-glikoproteina (P-gp) u/jew indutturi qawwija taċ-ċitokrom P450 (CYP) (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin u St. John's wort) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Epclusa ma għandux jingħata fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom sofosbuvir.

Bradikardija severa u mblokkar tal-qalb

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

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

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

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

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

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

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

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

M'hemmx *data* klinika li tappoġġja l-effikaċja ta' sofosbuvir/velpatasvir għat-trattament ta' pazjenti li ma ħadimx fuqhom trattament b'kors li jkun fih inibitur ieħor ta' NS5A. Madankollu, fuq il-bażi tal-varjanti assoċjati mar-reżistenza (RAVs, resistance associated variants) ta' NS5A tipikament osservati f'pazjenti li ma ħadimx fuqhom trattament b'korsijiet oħrajn li fihom inibituri ta' NS5A, il-farmakoloġija *in vitro* ta' velpatasvir, u r-riżultati tat-trattament b'sofosbuvir/velpatasvir f'pazjenti li qatt ma rċiew NS5A fil-passat b'NS5A RAVs fil-linja bażi li pparteċipaw fl-istudji ASTRAL, it-trattament b'Epclusa + RBV għal 24 ġimġha jista' jitqies għall-pazjenti li ma ħadimx fuqhom trattament b'kors li fih NS5A u li huma meqjusin f'riskju oġġla ta' progressjoni tal-marda klinika u li ma għandhomx għażliet ta' trattamenti alternattivi.

Indeboliment tal-kliewi

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) u ESRD li tkun teħtieġ emodijalisi. Epclusa jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Meta Epclusa jintuża flimkien ma' ribavirin, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' $< 50 \text{ mL/min}$ (ara sezzjoni 5.2).

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

Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati ta' P-gp u/jew indutturi moderati ta' CYP (eż. efavirenz, modafinil, oxcabazepine jew rifapentine) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta'

sofosbuvir jew velpatasvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Epclusa. L-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal dawn ma' Epclusa mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ma' ċerti korsijiet antiretrovirali tal-HIV

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

Użu f'pazjenti bid-dijabete

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

Ċirrozi ta' Klassi Ċ ta' CPT

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Epclusa ma' għewx evalwati f'pazjenti b'ċirrozi ta' Klassi Ċ ta' CPT (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti li jirċievu trapjant tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Epclusa fit-trattament ta' infezzjoni bl-HCV f'pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied ma' għewx evalwati. It-trattament b'Epclusa skont il-pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 4.2), għandu jiġi ggwidat minn evalwazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali għall-pazjent individwali.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

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

Potenzjal għal Epclusa li jaffettwa prodotti mediċinali ohrajn

Velpatasvir huwa inibitur tat-trasportatur tal-mediċina P-gp, il-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein), il-poliipeptida ta' trasport tal-anjoni organiċi (OATP, organic anion-transporting polypeptide) 1B1 u OATP1B3. L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' prodotti

medicinali oħra li huma sottostrati ta' dawn it-trasportaturi jista' jżid l-esponiment ta' prodotti medicinali bħal dawn. Ara Tabella 4 għal eżempji tal-interazzjonijiet ma sottostrati sensitivi ta' P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin), u OATP (pravastatin).

Potenzjal għal prodotti medicinali oħrajn li jaffettwaw Epclusa

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

Pazienti ttrattati b'antagonisti tal-vitamina K

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

L-impatt ta' terapija b'DAA fuq prodotti medicinali metabolizzati mill-fwied

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

Interazzjonijiet bejn Epclusa u prodotti medicinali oħrajn

Tabella 4 tipprovdi elenku ta' interazzjonijiet klinikament sinifikanti tal-prodott medicinali li huma stabbiliti jew potenzjali (fejn 90% intervall ta' kunfidenza [CI - confidence interval] tal-proporzjon tal-geometric least-squares mean [GLSM] kien fil-medda ta' “↔”, estiża 'l fuq “↑”, jew estiża 'l isfel “↓” tal-limiti determinati minn qabel tal-interazzjoni). L-interazzjonijiet tal-prodott medicinali deskritti huma bbażati fuq studji mwettqa b'sofosbuvir/velpatasvir jew velpatasvir u sofosbuvir bħala sustanzi individwali, jew huma interazzjonijiet imbassra tal-prodott medicinali li jistgħu jseħħu b'sofosbuvir/velpatasvir. It-tabella ma tinkludix kollox.

Tabella 4: Interazzjonijiet bejn Epclusa u prodotti medicinali oħrajn

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkaniżmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Epcclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
AĠENTI LI JNAQQSU L-AĊIDI					
					Is-solubilità ta' velpatasvir tonqos hekk kif il-pH jiżdied. Prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastriku huma mistennija li

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
					jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' velpatasvir.
Antaċidi					
eż. Aluminium jew magnesium hydroxide; calcium carbonate (Żieda fil-pH gastriku)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Huwa rakkomandat li l-ghoti ta' antaċidu u Epclusa jiġi separat b'4 sigħat.
Antagonisti tar-riċetturi H ₂					
Famotidine (40 mg doża wahda)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg doża wahda) ^c Famotidine iddożat fl-istess hin ma' Epclusa ^d Cimetidine ^c Nizatidine ^c Ranitidine ^c (Żieda fil-pH gastriku)	Sofosbuvir	↔	↔		Antagonisti tar-riċetturi H ₂ jistgħu jinghataw fl-istess hin ma' jew f'hinijiet differenti minn dawk ta' Epclusa f'doża li ma taqbiżx doži komparabbli ma' famotidine 40 mg darbtejn kuljum.
	Velpatasvir	↓ 0.80 (0.70, 0.91)	↓ 0.81 (0.71, 0.91)		
Famotidine (40 mg doża wahda)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg doża wahda) ^c Famotidine iddożat 12-il siegħa qabel Epclusa ^d (Żieda fil-pH gastriku)	Sofosbuvir	↓ 0.77 (0.68, 0.87)	↓ 0.80 (0.73, 0.88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
Inibituri tal-pompa tal-protoni					
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg doża wahda, fl-istat sajjem) ^c Omeprazole iddożat fl-istess hin ma' Epclusa ^d Lansoprazole ^c Rabeprazole ^c Pantoprazole ^c Esomeprazole ^c (Żieda fil-pH gastriku)	Sofosbuvir	↓ 0.66 (0.55, 0.78)	↓ 0.71 (0.60, 0.83)		L-ghoti flimkien ma' inibituri tal-pompa tal-protoni mhux rakkomandat. Jekk jiġi kkunsidrat li hu meħtieġ li jinghata flimkien, allura Epclusa għandu jinghata mal-ikel u jittiehed 4 sigħat qabel inibitur tal-pompa tal-protoni fid-doži massimi komparabbli ma' omeprazole 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0.63 (0.50, 0.78)	↓ 0.64 (0.52, 0.79)		
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg doża wahda, fl-istat mhux sajjem) ^c	Sofosbuvir	↓ 0.79 (0.68, 0.92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.67 (0.58,	↓ 0.74 (0.63,		

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkaniżmu Possibbli ta' Interazzjoni Omeprazole iddożat 4 sigħat wara Epclusa ^d (Żieda fil-pH gastriku)	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
		0.78)	0.86)		
ANTIARRITMIĊI					
Amiodarone	L-effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' amiodarone, velpatasvir, u sofosbuvir mhuwiex magħruf.				L-ghoti flimkien ta' amiodarone ma' kors li fih sofosbuvir jista' jwassal għal bradikardija sintomatika serja. Uża biss jekk ma tkun disponibbli ebda alternattiva oħra. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib jekk dan il-prodott mediċinali jingħata ma' Epclusa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
Digoxin	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'velpatasvir. Mistennija: ↔ Sofosbuvir				L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' digoxin jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' digoxin. Jehtieg li jkun hemm kawtela u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' digoxin meta jingħata fl-istess hin ma' Epclusa.
Digoxin (0.25 mg doża wahda) ^f / velpatasvir (100 mg doża wahda)	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma ġiex studjat. Mistennija: ↔ Velpatasvir				
(Inibizzjoni ta' P-gp)	Osservata: Digoxin	↑ 1.9 (1.7, 2.1)	↑ 1.3 (1.1, 1.6)		
ANTIKOAGULANTI					
Dabigatran etexilate (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku, u li wiehed ifittex għal sinjali ta' hrug ta' demm u anemija, meta dabigatran etexilate jingħata fl-istess hin ma' Epclusa. Test tal-koagulazzjoni jgħin sabiex jidentifika pazjenti b'riskju miżjud ta' hrug ta' demm dovut għal esponiment miżjud għal dabigatran.
Antagonisti tal-vitamina K	L-interazzjoni ma ġietx studjata.				Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR bl-antagonisiti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-trattament b'Epclusa.
MEDIĊINI ANTIKONVULŻIVI					
Phenytoin Phenobarbital (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa hu kontraindikata ma' phenobarbital u phenytoin (ara sezzjoni 4.3).
Carbamazepine (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mistennija: ↓ Velpatasvir Osservata: Sofosbuvir				Epclusa hu kontraindikata ma' carbamazepine (ara sezzjoni 4.3).
		↓0.52 (0.43, 0.62)	↓0.52 (0.46, 0.59)		

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Oxcarbazepine (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' oxcarbazepine hu mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni ta' sofosbuvir u velpatasvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Epclusa. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
ANTIFUNGALI					
Ketoconazole	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir				Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew ketoconazole.
Ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum)/ velpatasvir (100 mg doża waħda) ^d	L-effett fuq l-esponiment ta' ketoconazole ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Ketoconazole				
(Inibizzjoni ta' P-gp u CYPs) Itraconazole ^e Voriconazole ^e Posaconazole ^e Isavuconazole ^e	Osservata: Velpatasvir	↑ 1.3 (1.0, 1.6)	↑ 1.7 (1.4, 2.2)		
ANTIMIKOBATTERJALI					
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^d	L-effett fuq l-esponiment ta' rifampicin ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Rifampicin				Epclusa hu kontraindikata ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.3).
(Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	Osservata: Sofosbuvir	↓ 0.23 (0.19, 0.29)	↓ 0.28 (0.24, 0.32)		
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ velpatasvir (100 mg doża waħda)	L-effett fuq l-esponiment ta' rifampicin ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Rifampicin				
(Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	Osservata: Velpatasvir	↓ 0.29 (0.23, 0.37)	↓ 0.18 (0.15, 0.22)		
Rifabutin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Velpatasvir				Epclusa hu kontraindikata ma' rifabutin (ara sezzjoni 4.3).
(Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	Osservata: Sofosbuvir	↓ 0.64 (0.53, 0.77)	↓ 0.76 (0.63, 0.91)		
Rifapentine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.				L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma'

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
(Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	Mistennija: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				rifapentine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir u velpatasvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Epclusa. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITORI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE					
Tenofovir disoproxil fumarate	Intwera li Epclusa jżid l-esponiment għal tenofovir (inibizzjoni ta' P-gp). Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir (AUC u C _{max}) kienet ta' madwar 40-80% matul it-trattament flimkien b'Epclusa u tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine bħala parti mill-korsijiet varji kontra l-HIV. Pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil fumarate u Epclusa fl-istess hin għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil fumarate. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodott li jkun fih tenofovir disoproxil fumarate għal rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).				
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (600/ 200/300 mg/darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' velpatasvir. L-ghoti flimkien ta' korsijiet li jkun fihom efavirenz ma' Epclusa mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1.4 (1.1, 1.7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.53 (0.43, 0.64)	↓ 0.47 (0.39, 0.57)	↓ 0.43 (0.36, 0.52)	
Emtricitabine/ rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (200/25/300 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Rilpivirine	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Epclusa jew emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITORI TAL-PROTEASE TAL-HIV					
Atazanavir imsaħħaħ b'ritonavir (300/100 mg darba kuljum) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.6)	Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Epclusa, atazanavir (imsaħħaħ b'ritonavir) jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔		↑ 1.3 (1.5, 1.4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.4, 1.7)	↑ 2.4 (2.2, 2.6)	↑ 4.0 (3.6, 4.5)	
Darunavir imsaħħaħ b'ritonavir (800 mg/100 mg darba kuljum) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/sofosbuvir/velpatasvir	Darunavir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Epclusa, darunavir (imsaħħaħ b'ritonavir) jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.62 (0.54, 0.71)	↓ 0.72 (0.66, 0.80)		
	Velpatasvir	↓ 0.76 (0.65,	↔	↔	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a, b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
		0.89)			
Lopinavir imsaħħaħ b'ritonavir (4x200 mg/ 50 mg darba kuljum) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa, lopinavir (imsaħħaħ b'ritonavir) jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.59 (0.49, 0.71)	↓ 0.7 (0.6, 0.8)		
	Velpatasvir	↓ 0.70 (0.59, 0.83)	↔	↑ 1.6 (1.4, 1.9)	
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITORI TA' INTEGRASE					
Raltegravir (400 mg darbtejn kuljum) ^g + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0.79 (0.42, 1.5)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa, raltegravir jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir /cobicistat/ emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate (150/150/200/10 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2.0 (1.7, 2.5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Velpatasvir	↑ 1.3 (1.2, 1.5)	↑ 1.5 (1.4, 1.7)	↑ 1.6 (1.4, 1.8)	
Elvitegravir /cobicistat/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (150/150/200/300 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)	
Dolutegravir (50 mg darba kuljum)/sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
SUPPLIMENTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX					
St. John's wort (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa hu kontraindikat ma' St. John's wort (ara sezzjoni 4.3).
INIBITORI TA' HMG-CoA REDUCTASE					
Atorvastatin (40 mg	<i>Osservata:</i>	↑	↑		Mhux meħtieġ aġġustament fid-

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
doża waħda) + sofosbuvir / velpatasvir (400/ 100 mg darba kuljum) ^d	Atorvastatin	1.7 (1.5, 1.9)	1.5 (1.5, 1.6)		doża ta' Epclusa jew atorvastatin.
Rosuvastatin	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir				L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' rosuvastatin iżid il-konċentrazzjoni ta' rosuvastatin li hija assoċjata ma' riskju miżjud ta' mijopatija, inkluż rabdomijoloži. Rosuvastatin, f'doża li ma taqbiżx 10 mg, jista' jingħata ma' Epclusa.
Rosuvastatin (10 mg doża waħda)/velpatasvir (100 mg darba kuljum) ^d	<i>Osservata:</i> Rosuvastatin	↑ 2.6 (2.3, 2.9)	↑ 2.7 (2.5, 2.9)		
(Inibizzjoni ta' OATP1B u BCRP)	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir				Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew pravastatin.
Pravastatin (40 mg doża waħda)/velpatasvir (100 mg darba kuljum) ^d	<i>Osservata:</i> Pravastatin	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
(Inibizzjoni ta' OATP1B)	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				
Statins oħrajn	<i>Mistennija:</i> ↑ Statins				Interazzjonijiet ma' inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ma jistgħux jiġu esklużi. Meta jingħataw flimkien ma' Epclusa, għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi tal-istatins u għandha tiġi kkunsidrata doża mnaqqsa ta' statins jekk dan huwa meħtieġ.
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI					
Methadone (Terapija ta' manteniment b'methadone [30 sa 130 mg kuljum])/sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	R-methadone	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew methadone.
	S-methadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.3 (1.0, 1.7)		
Methadone	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'sofosbuvir <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMMUNOSOPPRESSANTI					
Ciclosporin (600 mg doża waħda)/ sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^f	Ciclosporin	↔	↔		Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew ciclosporin fil-bidu tal-ghoti tagħhom flimkien. Wara, jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ mill-qrib u l-possibbiltà ta' aġġustament fid-doża ta' ciclosporin.
	Sofosbuvir	↑ 2.5 (1.9, 3.5)	↑ 4.5 (3.3, 6.3)		
Ciclosporin (600 mg doża waħda) ^f / velpatasvir (100 mg doża waħda) ^d	Ciclosporin	↔	↓ 0.88 (0.78, 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.2, 2.0)	↑ 2.0 (1.5, 2.7)		
Tacrolimus (5 mg doża waħda) ^f / sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^d	Tacrolimus	↓ 0.73 (0.59, 0.90)	↑ 1.1 (0.84, 1.4)		Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew tacrolimus fil-bidu tal-ghoti tagħhom flimkien. Wara, jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ mill-qrib u l-possibbiltà ta' aġġustament fid-doża ta' tacrolimus.
	Sofosbuvir	↓ 0.97 (0.65, 1.4)	↑ 1.1 (0.81, 1.6)		
Tacrolimus	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				
KONTRAĊETTIVI ORALI					
Norgestimate/ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali.
	Norgestrel	↔	↑ 1.2 (0.98, 1.5)	↑ 1.2 (1.0, 1.5)	
	Ethinyl estradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/ 0.25 mg/ethinyl estradiol 0.025 mg)/ velpatasvir (100 mg darba kuljum) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinyl estradiol	↑ 1.4 (1.2, 1.7)	↔	↓ 0.83 (0.65, 1.1)	

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

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

c. Mogħti bħala Epclusa

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Sofosbuvir

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

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

Velpatasvir

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

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

Treddigh

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

Data farmakokinetika fl-annimali wriet li kien hemm l-eliminazzjoni ta' velpatasvir u l-metaboliti ta' sofosbuvir fil-ħalib.

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

Fertilità

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

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' Epclusa ġie determinat fi studji kliniċi ta' Fażi 3 miġbura f'daqqa ta' pazjenti b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina għal Epclusa mill-istudji kliniċi. Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew osservati każijiet ta' bradikardija severa u mblokk tal-qalb meta prodotti li fihom SOF jintużaw flimkien ma' amiodarone, u ġiet osservata attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV wara t-trattament b'DAAs (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-valutazzjoni tar-reazzjonijiet avversi għal Epclusa hija bbażata fuq *data* dwar is-sigurtà minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma ppreżentati fit-

Tabella 5. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$) jew rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi tal-medicina identifikati b'Epclusa

Frekwenza	Reazzjoni avversa tal-medicina
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
Komuni ħafna	rimettar ^a
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni	raxx ^b
Mhux komuni	angjoedima ^b

a. Ir-reazzjoni avversa kienet osservata f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin sa < 6 snin

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Arritmiji kardijaċi

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

Disturbi fil-ġilda

Frekwenza mhux magħrufa: is-sindromu ta' Stevens-Johnson

Popolazzjoni pedjatrika

Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' Epclusa fl-adulti. Ir-rimettar kien osservat bħala reazzjoni avversa għall-medicina komuni ħafna għal Epclusa f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin sa < 6 snin. L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' Epclusa f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin 'il fuq hija bbażata fuq *data* minn studju kliniku, open-label ta' Fażi 2 (studju 1143) li rreġistra 216-il pazjent li kienu ttrattati b'sofosbuvir/velpatasvir għal 12-il ġimgħa.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doži dokumentati ta' sofosbuvir u velpatasvir kienu doża waħda ta' 1,200 mg u doża waħda ta' 500 mg, rispettivament. F'dawn l-istudji fuq voluntiera adulti f'saħħithom, ma kien hemm l-ebda effett ħażin osservat f'dawn il-livelli ta' doża. L-effetti ta' doži/esponimenti oghla mhumie x magħrufin.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'Epclusa. Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità. It-trattament ta' doża eċċessiva b'Epclusa jikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. L-emodijaliżi tista' tneħhi b'mod effiċjenti l-metaboliti predominanti li jiċċirkola ta' sofosbuvir, GS-331007, bi proporzjon ta' estrazzjoni ta' 53%. Mhuw iex probabbli li emodijaliżi tirriżulta fi tneħħija sinifikanti ta' velpatasvir, minhabba li velpatasvir jintrabat ħafna mal-proteina tal-plażma.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; Antivirali li jaġixxi direttament, Kodiċi ATC: J05AP55

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

Attività antivirali

Il-valuri tal-konċentrazzjoni effettiva ta' 50% (EC_{50} , 50% effective concentration) ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra sekwenzi ta' replikons ta' tul shiħ jew kimeriċi li jikkodifikaw NS5B u NS5A mir-razez tal-laboratorju huma ppreżentati f'Tabella 6. Il-valuri ta' EC_{50} ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra iżolati kliniċi huma ppreżentati f'Tabella 7.

Tabella 6: L-attività ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra replikons tal-laboratorju ta' tul shiħ jew kimeriċi

Ġenotip tar-replikons	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a
1a	40	0.014
1b	110	0.016
2a	50	0.005-0.016 ^c
2b	15 ^b	0.002-0.006 ^c
3a	50	0.004
4a	40	0.009
4d	NA	0.004
5a	15 ^b	0.021-0.054 ^d
6a	14 ^b	0.006-0.009
6c	NA	0.130 ^d

NA = Mhux disponibbli

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

b. Ir-replikons 1b kimeriċi stabbli li jgħorru ġeni NS5B minn ġenotip 2b, 5a jew 6a intużaw għall-ittestjar.

c. Data minn razez differenti ta' replikons ta' NS5A ta' tul shiħ jew replikons ta' NS5A kimeriċi li jgħorru ġeni ta' NS5A ta' tul shiħ li fihom polimorfizmi ta' L31 jew M31.

d. Data minn replikon ta' NS5A kimeriku li jgħorri l-amino aċidi ta' NS5A 9-184.

Tabella 7: L-attività ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra replikons transitorji li fihom NS5A jew NS5B minn iżolati kliniċi

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

NA = Mhux disponibbli

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

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

Reżistenza

Fil-kultura taċ-ċelluli

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

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

Fi studji kliniċi

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

F'analizi miġbura ta' pazjenti minghajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkumpensata li rċievu Epcusa għal 12-il ġimgha fi tliet studji ta' Fazi 3, 12-il pazjent (2 b'ġenotip 1 u 10 b'ġenotip 3) ikkwalifikaw għal analiżi ta' reżistenza minhabba falliment viroloġiku. Pazjent ieħor b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3 fil-linja bażi reġa' ġie infettat b'HCV ta' ġenotip 1a minhabba falliment viroloġiku u kien eskluż mill-

analizi virologika. L-ebda pazjent b'infazzjoni bl-HCV ta' genotip 2, 4, 5 jew 6 ma kellu falliment virologiku.

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

Mill-10 pazjenti b'falliment virologiku ta' genotip 3, Y93H kien osservat fl-10 pazjenti kollha fil-falliment (6 kellhom Y93H wara t-trattament u 4 pazjenti kellhom Y93H fil-linja bażi u wara t-trattament). L-ebda NS5B NI RAVs ma kienu osservati fil-falliment fl-10 pazjenti.

Studji f'pazjenti b'cirrozi mhux ikkompensata

Fi studju wiehed ta' Fażi 3 f'pazjenti b'cirrozi mhux ikkompensata li rċivew Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa, 3 pazjenti (1 b'genotip 1 u 2 b'genotip 3) ikkwalifikaw għal analizi ta' rezistenza minhabba falliment virologiku. L-ebda pazjent b'infazzjoni bl-HCV ta' genotip 2 jew 4 fil-grupp ta' Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa ma kellu falliment virologiku.

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

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

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

Effett ta' varjanti assoċjati mar-reżistenza ta' HCV fil-linja bażi fuq ir-riżultat tat-trattament

Studji f'pazjenti bla cirrozi u pazjenti b'cirrozi kkompensata

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

L-RAVs fil-linja bażi ma kellhom l-ebda impatt rilevanti fuq ir-rati ta' SVR12 f'pazjenti infettati bl-HCV ta' genotip 1, 2, 4, 5 u 6, kif muri fil-qosor f'Tabella 8. Pazjenti infettati b'genotip 3 bl-NS5A RAV Y93H fil-linja bażi kellhom rata aktar baxxa ta' SVR 12 minn pazjenti mingħajr Y93H wara t-trattament b'Epclusa għal 12-il ġimgħa, kif muri fil-qosor f'Tabella 9. Fl-istudju ASTRAL-3, l-RAV Y93H kien skopert fil-linja bażi f'9% tal-pazjenti ttrattati b'Epclusa.

Tabella 8: SVR12 f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja baži jew minghajrhom skont il-ġenotip tal-HCV (l-istudji ASTRAL-1, ASTRAL-2 u ASTRAL-3)

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

Tabella 9: SVR12 f'pazjenti b'Y93H fil-linja baži u minghajru, Punt ta' qtugħ ta' 1% (Grupp tal-Popolazzjoni tal-Analiżi ta' Reżistenza) ASTRAL-3

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

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

Studji f'pazjenti b'ċirrozi mhux ikkompensata (CPT Klassi B)

Saru analiżijiet biex jesploraw l-assocjazzjoni bejn NS5A RAVs fil-linja baži preeżistenti u r-riżultat tat-trattament għal pazjenti b'ċirrozi mhux ikkompensata fi studju kliniku wieħed ta' Fażi 3 (ASTRAL-4). Mis-87 pazjent ittrattati b'Epclusa + RBV, 85 pazjent kienu inklużi fl-analiżi ta' NS5A RAVs; 2 pazjenti kienu esklużi minhabba li dawn la kisbu SVR12 u lanqas ma kellhom falliment virologiku. Fost il-pazjenti li ngħataw trattament b'Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa, 29% (25/85) tal-pazjenti kellhom virus fil-linja baži b'NS5A RAVs: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13), u 50% (1/2) għal pazjenti b'HCV ta' ġenotip 1, 2, 3 u 4, rispettivament.

L-SVR12 f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja baži jew minghajrhom fil-grupp ta' Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa għal dan l-istudju hija murija f'Tabella 10.

Tabella 10: SVR12 f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja baži jew minghajrhom skont il-ġenotip tal-HCV (studju ASTRAL-4)

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-preżenza ta' NS5A u NS5B RAVs ma kellhiex impatt fuq ir-riżultat tat-trattament; il-pazjenti kollha b'NS5A (n=29) jew NS5B NI (n=6) RAVs fil-linja bażi kisbu SVR wara 12-il ġimgħa ta' trattament b'Epclusa.

Reżistenza inkroċjata

Id-*data in vitro* tissuggerixxi li l-magġoranza ta' NS5A RAVs li jikkonferixxu reżistenza għal ledipasvir u daclatasvir baqgħu suxxettibbli għal velpatasvir. Velpatasvir kien attiv għalkollox kontra s-sostituzzjoni S282T assoċjata ma' reżistenza għal sofosbuvir f'NS5B filwaqt li s-sostituzzjonijiet kollha assoċjati mar-reżistenza ta' velpatasvir f'NS5A kienu suxxettibbli għalkollox għal sofosbuvir. Kemm sofosbuvir kif ukoll velpatasvir kienu attivi b'mod sħiħ kontra sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal klassijiet oħrajn ta' antivirali li jaġixxu b'mod dirett b'mekkaniżmi ta' azzjoni differenti, bħal inibituri non-nucleoside ta' NS5B u inibituri ta' protease ta' NS3. L-effikaċja ta' Epclusa ma ġietx evalwata f'pazjenti li kellhom trattament li ma ħadimx fuqhom b'korsijiet oħrajn li jinkludu inibitur ta' NS5A.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Epclusa kienet evalwata fi tliet studji tal-Fażi 3 f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 sa 6 b'ċirrozi kkompensata jew mingħajrha, studju wiehed tal-Fażi 3 f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 sa 6 b'ċirrozi mhux ikkompensata, studju wiehed tal-Fażi 3 f'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV-1 b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 sa 6 u studju wiehed ta' Fażi 2 f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV u b'ESRD li kienu jeħtieġu dijaliżi, kif muri fil-qosor f'Tabella 11.

Tabella 11: Studji mwettqa b'Epclusa f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6

Studju	Popolazzjoni	Ferghat tal-istudju (Għadd ta' pazjenti ttrattati)
ASTRAL-1	Ġenotipi 1, 2, 4, 5 u 6 TN u TE, mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata	Epclusa għal 12-il ġimgħa (624) Placebo għal 12-il ġimgħa (116)
ASTRAL-2	Ġenotip 2 TN u TE, mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata	Epclusa għal 12-il ġimgħa (134) SOF+RBV għal 12-il ġimgħa (132)
ASTRAL-3	Ġenotip 3 TN u TE, mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata	Epclusa għal 12-il ġimgħa (277) SOF+RBV għal 24 ġimgħa (275)
ASTRAL-4	Ġenotipi 1, 2, 3, 4, 5 u 6 TN u TE, b'ċirrozi mhux ikkompensata CPT Klassi B	Epclusa għal 12-il ġimgħa (90) Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa (87) Epclusa għal 24 ġimgħa (90)
ASTRAL-5	Ġenotipi 1, 2, 3, 4, 5 u 6 TN u TE, mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata, b'koinfezzjoni ta' HCV/HIV-1	Epclusa għal 12-il ġimgħa (106)
GS-US-342-4062	TN u TE b'ċirrozi jew mingħajrha, b'ESRD li kienu jeħtieġu dijaliżi	Epclusa għal 12-il ġimgħa (59)

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

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

HCV RNA ta' inqas minn LLOQ wara 12-il ġimgħa wara l-waqfien tat-trattament, kien il-punt aħhari primarju għad-determinazzjoni tar-rata ta' fejqan tal-HCV.

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

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

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

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

Tabella 12 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-1 skont il-ġenotipi tal-HCV. L-ebda pazjent fil-grupp tal-placebo ma kiseb SVR12.

Tabella 12: SVR12 fl-istudju ASTRAL-1 skont il-ġenotip tal-HCV

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

GT = ġenotip

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

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

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

ASTRAL-2 kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label li evalwa 12-il ġimgħa ta' trattament b'Epclusa mqabbel ma' 12-il ġimgħa ta' trattament b'SOF+RBV f'pazjenti b'infazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2. Pazjenti kienu magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal trattament b'Epclusa għal 12-il ġimgħa jew SOF+RBV għal 12-il ġimgħa. L-għażla każwali giet stratifikata mill-preżenza jew l-assenza ta' ċirrozi u esperjenza ta' trattament fil-passat (dawk li ma rċievewx trattament fil-passat *versus* dawk li rċievew trattament fil-passat).

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

linja baži ta' mill-inqas 800,000 IU/mL; 14% kellhom ċirrozi kkompensata; u 15% kienu ngħataw trattament fil-passat.

Tabella 13 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-2.

Tabella 13: SVR12 fl-istudju ASTRAL-2 (HCV ta' ġenotip 2)

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

a. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fl-aħħar evalwazzjoni tagħhom matul it-trattament.

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

It-trattament b'Epclusa għal 12-il ġimgħa wera s-superjorità statistika ($p = 0.018$) fuq it-trattament b'SOF+RBV għal 12-il ġimgħa (differenza fit-trattament +5.2%; intervall ta' kunfidenza ta' 95%: +0.2% sa +10.3%).

Adulti infettati bl-HCV ta' ġenotip 3 – ASTRAL-3 (studju I140)

ASTRAL-3 kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label li evalwa 12-il ġimgħa ta' trattament b'Epclusa mqabbel ma' 24 ġimgħa ta' trattament b'SOF+RBV f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3. Pazjenti kienu magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal trattament b'Epclusa għal 12-il ġimgħa jew SOF+RBV għal 24 ġimgħa. L-għażla każwali giet stratifikata mill-preżenza jew l-assenza ta' ċirrozi u esperjenza ta' trattament fil-passat (dawk li ma rċievewx trattament fil-passat *versus* dawk li rċievew trattament fil-passat).

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

Tabella 14 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-3.

Tabella 14: SVR12 fl-istudju ASTRAL-3 (HCV ta' ġenotip 3)

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

a. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fl-aħħar evalwazzjoni tagħhom matul it-trattament.

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

It-trattament b'Epclusa għal 12-il ġimgħa wera s-superjorità statistika ($p < 0.001$) meta mqabbel mat-trattament b'SOF+RBV għal 24 ġimgħa (differenza fit-trattament +14.8%; intervall ta' kunfidenza ta' 95%: +9.6% sa +20.0%).

L-SVR12 għal sottogruppi magħżula huma ppreżentati f' Tabella 15.

Tabella 15: SVR12 għal sottogruppi magħżula fi studju ASTRAL-3 (HCV ta' ġenotip 3)

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

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

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

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

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

Tabella 16 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-4 skont il-ġenotipi tal-HCV.

Tabella 16: SVR12 fl-istudju ASTRAL-4 skont il-ġenotip tal-HCV

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

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

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

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

Tabella 17 tippreżenta r-risultat viroloġiku għal pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 jew 3 fl-istudju ASTRAL-4.

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

Tabella 17: Riżultat viroloġiku għal pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 u 3 fi studju ASTRAL-4

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

- a. L-ebda pazjent b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 ma kellu falliment viroloġiku waqt it-trattament.
b. Pazjent wiehed kellu falliment viroloġiku waqt it-trattament; it-tagħrif farmakokinetiku minn dan il-pazjent kien konsistenti man-nuqqas ta' osservanza tat-trattament.
c. Pazjent wiehed kellu falliment viroloġiku waqt it-trattament.
d. Ohrain jinkludu pazjenti li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku.

Bidliet fil-parametri li nstabu fis-sistema tal-punteġġ CPT f'pazjenti li kisbu SVR12 f'ASTRAL-4 (it-3 korsijiet kollha) qed jintwerew f'Tabella 18.

Tabella 18: Bidliet fil-parametri tal-punteġġ CPT mil-linja bażi sa ġimgħa 12 u 24 wara t-trattament f'pazjenti li kisbu SVR12, ASTRAL-4

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

Nota: Il-frekwenza tal-axxite fil-linja bażi kienet: 20% xejn, 77% hafifa/moderata, 3% severa
Il-frekwenza tal-enċefalopatija fil-linja bażi kienet: 38% xejn, 62% grad 1-2.

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

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

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

Tabella 19 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-5 skont il-ġenotip ta' HCV.

Tabella 19: SVR12 fl-istudju ASTRAL-5 skont il-ġenotip tal-HCV

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

GT = ġenotip

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

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

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

Studji kliniċi f'pazjenti b'Indeboliment tal-Kliwi – studju 4062

Studju 4062 kien studju kliniku open-label li evalwa 12-il ġimgha ta' trattament b'Epclusa f'59 pazjent infettati bl-HCV b'ESRD li kienu jehtieġu dijaliżi. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, 6 jew mhux determinat kienu ta' 42%, 12%, 27%, 7%, 3%, u 9%, rispettivament. Fil-linja bażi, 29% tal-pazjenti kellhom ċirrozi, 22% kienu rċewew trattament fil-passat, 32% kienu rċewew trapjant tal-kliwi, 92% kienu fuq emodijaliżi, u 8% kienu fuq dijaliżi tal-peritoneu; it-tul ta' żmien medju fuq dijaliżi kien ta' 7.3 snin (medda: 0 sa 40 sena). Ir-rata ta' SVR globali kienet ta' 95% (56/59); mit-tliet pazjenti li ma kisbux SVR12, pazjent wieħed kien lesta t-trattament b'Epclusa u rkada u tnejn ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' 12-il ġimgha ta' trattament b'sofosbuvir/velpatasvir f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HCV b'età minn 3 snin 'il fuq giet evalwata fi studju kliniku open-label ta' Fazi 2 f'214-il pazjent b'infezzjoni tal-HCV.

Pazjenti b'età minn 12 sa < 18-il Sena:

Sofosbuvir/velpatasvir gie evalwat f'102 pazjenti b'età minn 12 sa <18-il sena b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, jew 6. Total ta' 80 pazjent (78%) qatt ma kienu ħadu trattament qabel u 22 pazjent (22%) kellhom esperjenza ta' trattament fil-passat. L-età medjana kienet ta' 15-il sena (medda: 12 sa 17); 51% tal-pazjenti kienu bniet; 73% kienu Bojod, 9% kienu Suwed, u 11% kienu Asjatiċi; 14% kienu Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem kienet ta' 22.7 kg/m² (medda: 12.9 sa 48.9 kg/m²); il-medja tal-piż kienet ta' 61 kg (medda: 22 sa 147 kg); 58% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' 800,000 IU/mL jew aktar; il-proporzjonijiet ta' individwi b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, jew 6 kienu ta' 74%, 6%, 12%, 2%, u 6%, rispettivament; l-ebda pazjent ma kellu ċirrozi magħrufa. Il-maġġoranza tal-pazjenti (89%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR kienet ta' 95% b'mod globali (97/102), 93% (71/76) f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, u 100% f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 2 (6/6), ta' ġenotip 3 (12/12), ta' ġenotip 4 (2/2), u ta' ġenotip 6 (6/6). Pazjent wieħed li waqqaf it-trattament kmieni rkada; l-erba' pazjenti l-oħra li ma kisbux SVR12 ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma baqgħux jiġu segwiti).

Pazjenti b'età minn 6 Snin sa < 12-il Sena:

Sofosbuvir/velpatasvir ġie evalwat f'71 pazjent b'età minn 6 snin sa <12-il sena b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, u 4. Total ta' 67 pazjent (94%) qatt ma kienu ħadu trattament qabel u 4 pazjenti (6%) kellhom esperjenza ta' trattament fil-passat. L-età medjana kienet ta' 8 snin (medda: 6 sa 11); 54% tal-pazjenti kienu bniet; 90% kienu Bojod, 6% kienu Suwed, u 1% kienu Asjatiċi; 10% kienu Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem kienet ta' 17.4 kg/m² (medda: 12.8 sa 30.9 kg/m²); il-medja tal-piż kienet ta' 30 kg (medda: 18 sa 78 kg); 48% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' 800,000 IU għal kull mL jew aktar; il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, jew 4 kienu ta' 76%, 3%, 15%, u 6%, rispettivament; l-ebda pazjent ma kellu ċirrozi magħrufa. Il-maġġoranza tal-pazjenti (94%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR kienet ta' 93% b'mod globali (66/71), 93% (50/54) f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 91% (10/11) f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 3, u 100% f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 2 (2/2) u ta' ġenotip 4 (4/4). Pazjent wieħed kellu falliment viroloġiku waqt it-trattament; l-erba' pazjenti l-oħra li ma kisbux SVR12 ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma baqgħux jiġu segwiti).

Pazjenti b'età minn 3 sa < 6 Snin:

Sofosbuvir/velpatasvir ġie evalwat f'41 individwu li qatt ma kienu ħadu trattament qabel b'età minn 3 snin sa < 6 snin b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, u 4. L-età medjana kienet ta' 4 snin (medda: 3 sa 5); 59% tal-individwi kienu nisa; 78% kienu Bojod u 7% kienu Suwed; 10% kienu Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem kienet ta' 17.0 kg/m² (medda: 13.9 sa 22.0 kg/m²); il-medja tal-piż kienet ta' 19-il kg (medda: 13 sa 35 kg); 49% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' $\geq 800,000$ IU għal kull mL; il-proporzjonijiet ta' individwi b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, jew 4 kienu ta' 78%, 15%, 5%, u 2%, rispettivament; l-ebda individwu ma kellu ċirrozi magħrufa. Il-maġġoranza tal-individwi (98%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR kienet ta' 83% b'mod globali (34/41), 88% (28/32) f'individwi b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 50% (3/6) f'individwi b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 2, u 100% f'individwi b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 3 (2/2) u ġenotip 4 (1/1). L-ebda individwu ma kellu falliment viroloġiku waqt it-trattament jew rikaduta. Is-seba' individwi li ma kisbux SVR12 ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma baqgħux jiġu segwiti).

Anzjani

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

Effetti tal-ikel

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

Distribuzzjoni

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

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

Bijotrasformazzjoni

Sofosbuvir jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied biex jifforma n-nucleoside analog triphosphate farmakologikament attiv GS-461203. Il-passaġġ ta' attivazzjoni metabolika jinvolvi idrolisi sekwenzjali tal-carboxyl ester moiety ikkatalizzata minn cathepsin umana A (CatA) jew carboxylesterase 1 (CES1) u phosphoramidate cleavage minn histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) segwita minn fosforilazzjoni mill-passaġġ tal-bijosintesi ta' pyrimidine nucleotide. Id-defosforilazzjoni tirriżulta fil-formazzjoni tal-metabolit nucleoside GS-331007 li ma jistax jiġi fosforilizzat mill-ġdid b'mod effiċjenti u li hu nieqes minn attività kontra HCV *in vitro*. Sofosbuvir u GS-331007 mhumix sottostrati jew inibituri ta' enzimi ta' UGT1A1 jew CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2D6. Wara doża orali wahda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir, GS-331007 jammonta għal madwar > 90% tal-esponiment sistemiku totali.

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

Eliminazzjoni

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

Wara doża orali wahda ta' 100 mg ta' [¹⁴C]-velpatasvir, il-medja tal-irkupru totali tar-radjoattività ta' [¹⁴C] kienet 95%, u kienet tikkonsisti minn madwar 94% u 0.4% irkuprata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Velpatasvir mhux mibdul kien l-ispeċi maġġuri preżenti fl-ippurgar li ammonta għal medja ta' 77% tad-doża mogħtija, segwit minn monohydroxylated velpatasvir (5.9%) u desmethylated

velpatasvir (3.0%). Din id-data tindika li t-tnehhija biljari tal-medicina ewlenija kienet rotta ewlenija ta' eliminazzjoni għal velpatasvir. Il-medjan tal-half-life terminali ta' velpatasvir wara l-ghoti ta' Epclusa kien ta' madwar 15-il siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

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

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

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

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

Farmakokinetika f' popolazzjonijiet speċjali

Razza u sess

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

Sommarju tal-effett ta' gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi (RI - renal impairment) fuq l-esponimenti għall-komponenti ta' Epclusa meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi, kif deskritt fit-test hawn taht, huwa pprovdut fit-Tabella 20.

Tabella 20: Effett ta' Gradi Differenti ta' Indeboliment tal-Kliwi fuq Esponimenti (AUC) ghal Sofosbuvir, GS-331007, u Velpatasvir Meta Mqabbla ma' Individwi b'Funzjoni Normali tal-Kliwi

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

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir giet studjata f'pazjenti adulti li kienu negattivi ghal HCV, b'indeboliment tal-kliwi hafif (eGFR ≥ 50 u < 80 mL/min/1.73 m²), moderat (eGFR ≥ 30 u < 50 mL/min/1.73m²), sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) u pazjenti b'ESRD li kienu jehtiegu l-
emodijalizi wara doza wahda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi (eGFR > 80 mL/min/1.73 m²). GS-331007 jitnehha b'mod effiċjenti b'emodijalizi b'koeffiċjent ta' estrazzjoni ta' madwar 53%. Wara doza wahda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, emodijalizi ta' 4 sigħat nehħiet madwar 18% tad-doza mogħtija.

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

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

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir, GS-331007, u velpatasvir giet studjata f'pazjenti infettati bl-HCV b'ESRD li kienu jehtiegu dijalisi ttrattati b'Epclusa (n=59) għal 12-il ġimgħa, u mqabbla ma' pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliwi fl-istudji ta' Fazi 2/3 b'sofosbuvir/velpatasvir.

Indeboliment tal-fwied

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

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

Piż tal-ġisem

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti għal sofosbuvir, GS-331007 u velpatasvir f'pazjenti pedjatriki b'età minn 3 snin 'il fuq li kienu qed jirċievu dożi orali darba kuljum ta' sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg jew 150 mg/37.5 mg kuljum kienu simili għal dawk fl-adulti li kienu qed jirċievu dożi darba kuljum ta' sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg.

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir, GS-331007 u velpatasvir f'pazjenti pedjatriki li għandhom inqas minn 3 snin ma ġietx stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

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

Sofosbuvir

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

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

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

Velpatasvir

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Copovidone (E1208)
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'ghatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal, li fih 28 pillola miksija b'rita b'polyester coil.

Daqs tal-pakkett ta' flixxun 1 li fih 28 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

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

EU/1/16/1116/001
EU/1/16/1116/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 06 ta' Lulju 2016

Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Marzu 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epclusa 200 mg/50 mg granijiet miksija f'qartas
Epclusa 150 mg/37.5 mg granijiet miksija f'qartas

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Epclusa 200 mg/50 mg granijiet miksija f'qartas

Kull qartas fih 200 mg sofosbuvir u 50 mg velpatasvir.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull qartas fih 304 mg ta' lactose (bhala monohydrate).

Epclusa 150 mg/37.5 mg granijiet miksija f'qartas

Kull qartas fih 150 mg sofosbuvir u 37.5 mg velpatasvir.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull qartas fih 228 mg ta' lactose (bhala monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet miksija.

Epclusa 200 mg/50 mg granijiet orali, qartas b'doża maqsuma f'unitajiet (kull qartas fih 100 granula orali ta' 2.0/0.5 mg/granula)

Granijiet miksija b'dijametru ta' 2 mm f'qartas, bojod għal off-white.

Epclusa 150 mg/37.5 mg granijiet orali, qartas b'doża maqsuma f'unitajiet (kull qartas fih 75 granula orali ta' 2.0/0.5 mg/granula)

Granijiet miksija b'dijametru ta' 2 mm f'qartas, bojod għal off-white.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epclusa huwa indikat għat-trattament ta' infezzjoni kronika bil-virus tal-epatite Ċ (HCV - hepatitis C virus) f'pazjenti b'età minn 3 snin 'il fuq (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Epclusa għandu jinbeda u jiġi mmonitorjat minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'infezzjoni tal-HCV.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Epclusa f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin 'il fuq hija bbażata fuq il-piż (kif mogħti fid-dettall fit-Tabella 3) u tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

Formulazzjoni ta' pilloli ta' Epclusa hija disponibbli għat-trattament ta' pazjenti b'infezzjoni kronika tal-HCV. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Epclusa 400 mg/100 mg jew 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita.

Tabella 1: Trattament u tul rakkomandat għall-adulti irrispettivament mill-ġenotipi tal-HCV

Popolazzjoni ta' pazjenti adulti ^a	Trattament u tul
Pazjenti bla ċirrozi u pazjenti b'ċirrozi kkumpensata	Epclusa għal 12-il ġimgħa Iż-żieda ta' ribavirin tista' tiġi kkunsidrata għal pazjenti infettati b'ġenotip 3, b'ċirrozi kkumpensata (ara sezzjoni 5.1)
Pazjenti b'ċirrozi mhux ikkumpensata	Epclusa + ribavirin għal 12-il ġimgħa

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

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

Id-dożaġġ li ġej hu rakkomandat għall-adulti meta ribavirin jinqasam f'żewġ dożi ta' kuljum u jingħata mal-ikel:

Tabella 2: Gwida għad-dożaġġ ta' ribavirin meta jingħata flimkien ma' Epclusa lill-adulti b'ċirrozi mhux ikkumpensata

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

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

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

Tabella 3: Trattament u tul rakkomandati għall-pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 Snin sa < 18-il Sena irrispettivament mill-ġenotip tal-HCV bl-użu tal-Granijiet Orali Epclusa*

Piż tal-ġisem (kg)	Għoti tad-doża ta' granijiet Epclusa	Doża ta' kuljum ta' Sofosbuvir/Velpatasvir	Kors ta' trattament rakkomandat
≥ 30	żewġ qratas ta' granijiet 200 mg/50 mg darba kuljum	400 mg/100 mg kuljum	Epclusa għal 12-il ġimgħa
17 sa < 30	qartas wieħed ta' granijiet	200 mg/50 mg kuljum	

Piż tal-ġisem (kg)	Ghoti tad-dożi ta' granijiet Epclusa	Doża ta' kuljum ta' Sofosbuvir/Velpatasvir	Kors ta' trattament rakkomandat
	200 mg/50 mg darba kuljum		
<17	qartas wieħed ta' granijiet 150 mg/37.5 mg darba kuljum	150 mg/37.5 mg kuljum	

* Formulazzjoni ta' pilloli ta' Epclusa hija disponibbli għat-trattament ta' pazjenti b'infazzjoni kronika tal-HCV. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-pilloli Epclusa 400 mg/100 mg jew 200 mg/50 mg.

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

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

Pazjenti adulti li fil-passat ma ħadmitx fuqhom terapija b'kors li kien fih NS5A
Epclusa + ribavirin għal 24 ġimgħa jistgħu jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Epclusa mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi.

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR - estimated glomerular filtration rate] < 30 mL/min/1.73 m²) u b'mard tal-kliewi li jinsab fl-aħħar stadju (ESRD - end stage renal disease) li jkunu jeħtieġu l-emodijalisi. Epclusa jista' jintuza f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Epclusa fit-tfal li għandhom inqas minn 3 snin ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Epclusa jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Biex tgħin biex tibla' Epclusa granijiet orali tista' tuża ikel jew ilma kif dettaljat hawn taħt. Inkella, Epclusa granijiet orali jistgħu jinbelgħu mingħajr ikel jew ilma.

Tehid ta' Epclusa granijiet orali mal-ikel biex il-pazjenti jkunu jistghu jibilghu b'mod aktar faċli
Biex tagħti mal-ikel biex il-pazjenti jkunu jistghu jibilghu l-granijiet b'mod aktar faċli, huma għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ixerrdu l-granijiet fuq kuċċarina waħda jew aktar ta' ikel artab mhux aċiduż f'temperatura ambjentali jew aktar baxxa. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jiehdu l-granijiet orali Epclusa fi żmien 15-il minuta minn xhin iħalltuhom bil-galbu mal-ikel u biex jibilghu l-kontenut kollu mingħajr ma jomoghdu biex jevitaw toghma morra. Eżempji ta' ikel mhux aċiduż jinkludu ġulepp taċ-ċikkulata u ġelat.

Tehid ta' Epclusa granijiet orali mal-ilma biex il-pazjenti jkunu jistghu jibilghu b'mod aktar faċli
Biex tagħti mal-ilma, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li l-granijiet jistghu jittiehdu direttament fil-ħalq u jinbelghu mal-ilma. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilghu l-kontenut kollu tal-qartas/qratas mingħajr ma jomoghdu.

Tehid ta' Epclusa granijiet orali mingħajr ikel jew ilma
Biex tagħti mingħajr ikel jew ilma, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li l-granijiet jistghu jittiehdu direttament fil-ħalq u jinbelghu. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilghu l-kontenut kollu tal-qartas/qratas mingħajr ma jomoghdu (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' P-glikoproteina (P-gp) u/jew indutturi qawwija taċ-ċitokrom P450 (CYP) (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin u St. John's wort) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Bradikardija severa u mblokkar tal-qalb

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

Amiodarone għandu jintuża biss f'pazjenti li jiehdu Epclusa meta trattamenti antiarritmiċi alternattivi oħrajn ma jkunux ittollerati jew huma kontraindikati.

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

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

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

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

Każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV, hepatitis B virus), xi wħud minnhom fatali, ġew irrappurtati matul jew wara trattamenti bi prodotti mediċinali antivirali li jaħdmu b'mod

dirett. Għandu jsir ittestjar għal HBV fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament. Pazjenti infettati bl-HBV/HCV f'daqqa huma f'riskju ta' attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV, u għalhekk, għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigjati skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

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

M'hemmx *data* klinika li tappoġġja l-effikaċja ta' sofosbuvir/velpatasvir għat-trattament ta' pazjenti li ma ħadimx fuqhom trattament b'kors li jkun fih inibitur ieħor ta' NS5A. Madankollu, fuq il-bażi tal-varjanti assoċjati mar-reżistenza (RAVs, resistance associated variants) ta' NS5A tipikament osservati f'pazjenti li ma ħadimx fuqhom trattament b'korsijiet oħrajn li fihom inibituri ta' NS5A, il-farmakologija *in vitro* ta' velpatasvir, u r-riżultati tat-trattament b'sofosbuvir/velpatasvir f'pazjenti li qatt ma rċievu NS5A fil-passat b'NS5A RAVs fil-linja bażi li pparteċipaw fl-istudji ASTRAL, it-trattament b'Epclusa + RBV għal 24 ġimgħa jista' jitlej għall-pazjenti li ma ħadimx fuqhom trattament b'kors li fih NS5A u li huma meqjusin f'riskju oġġettiv ta' progressjoni tal-marda klinika u li ma għandhomx għażliet ta' trattamenti alternattivi.

Indeboliment tal-kliwi

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) u ESRD li tkun teħtieġ emodjalisi. Epclusa jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Meta Epclusa jintuża flimkien ma' ribavirin, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' $< 50 \text{ mL/min}$ (ara sezzjoni 5.2).

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

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

L-użu ma' ċerti korsijiet antiretrovirali tal-HIV

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

Użu f'pazjenti bid-dijabete

Pazjenti bid-dijabete jistgħu jesperjenzaw kontroll aħjar tal-glukożju, li potenzjalment jirriżulta f'ipogliċemija sintomatika, wara li jinbeda t-trattament għall-HCV b'mediċina antivirali li taġixxi direttament. Il-livelli tal-glukożju ta' pazjenti bid-dijabete li jibdew terapija b'mediċina antivirali li taġixxi direttament għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, b'mod partikolari fl-ewwel tliet xhur, u t-trattament dijabetiku tagħhom għandu jiġi modifikat meta jkun meħtieġ. It-tabib responsabbli għall-

kura dijabetika tal-pazjent għandu jiġi infurmat meta tinbeda t-terapija b' medicína antivirali li taġixxi direttament.

Ċirrozi ta' Klassi Ċ ta' CPT

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

Pazjenti li jirċievu trapjant tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Epclusa fit-trattament ta' infezzjoni bl-HCV f'pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied ma ġewx evalwati. It-trattament b'Epclusa skont il-pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 4.2), għandu jiġi ggwidat minn evalwazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali għall-pazjent individwali.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull qartas, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

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

Potenzjal għal Epclusa li jaffettwa prodotti mediċinali ohrajn

Velpatasvir huwa inibitur tat-trasportatur tal-medicína P-gp, il-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein), il-polipectida ta' trasport tal-anjoni organiċi (OATP, organic anion-transporting polypeptide) 1B1 u OATP1B3. L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' prodotti mediċinali ohra li huma sottostrati ta' dawn it-trasportaturi jista' jżid l-esponiment ta' prodotti mediċinali bħal dawn. Ara Tabella 4 għal eżempji tal-interazzjonijiet ma' sottostrati sensittivi ta' P-gp (digoxin), BCRP (rosuvastatin), u OATP (pravastatin).

Potenzjal għal prodotti mediċinali ohrajn li jaffettwaw Epclusa

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

Pazjenti ttrattati b'antagonisti tal-vitamina K

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

L-impatt ta' terapija b'DAA fuq prodotti mediċinali metabolizzati mill-fwied

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

Interazzjonijiet bejn Epclusa u prodotti mediċinali oħrajn

Tabella 4 tipprovdi elenku ta' interazzjonijiet klinikament sinifikanti tal-prodott mediċinali li huma stabbiliti jew potenzjali (fejn 90% intervall ta' kunfidenza [CI - confidence interval] tal-proporzjon tal-geometric least-squares mean [GLSM] kien fil-medda ta' " $\leftrightarrow$ ", estiża 'l fuq " $\uparrow$ ", jew estiża 'l isfel " $\downarrow$ " tal-limiti determinati minn qabel tal-interazzjoni). L-interazzjonijiet tal-prodott mediċinali deskritti huma bbażati fuq studji mwettqa b'sofosbuvir/velpatasvir jew velpatasvir u sofosbuvir bħala sustanzi individwali, jew huma interazzjonijiet imbassra tal-prodott mediċinali li jistgħu jseħħu b'sofosbuvir/velpatasvir. It-tabella ma tinkludix kollox.

Tabella 4: Interazzjonijiet bejn Epclusa u prodotti mediċinali oħrajn

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
AGENTI LI JNAQQSU L-ACIDI					
					Is-solubilità ta' velpatasvir tonqos hekk kif il-pH jiżdied. Prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastriku huma mistennija li jnaqqsu l-koncentrazzjoni ta' velpatasvir.
Antaċidi					
eż. Aluminium jew magnesium hydroxide; calcium carbonate (Żieda fil-pH gastriku)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Mistennija. ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Huwa rakkomandat li l-ghoti ta' antaċidu u Epclusa jiġi separat b'4 sigħat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Antagonisti tar-riċetturi H ₂					
Famotidine (40 mg doża waħda)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg doża waħda) ^c Famotidine iddożat fl-istess hin ma' Epclusa ^d Cimetidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e (Żieda fil-pH gastriku)	Sofosbuvir	↔	↔		Antagonisti tar-riċetturi H ₂ jistgħu jingħataw fl-istess hin ma' jew f'ħinijiet differenti minn dawk ta' Epclusa f'doża li ma taqbiżx doži komparabbli ma' famotidine 40 mg darbtejn kuljum.
	Velpatasvir	↓ 0.80 (0.70, 0.91)	↓ 0.81 (0.71, 0.91)		
Famotidine (40 mg doża waħda)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg doża waħda) ^c Famotidine iddożat 12-il siegħa qabel Epclusa ^d (Żieda fil-pH gastriku)	Sofosbuvir	↓ 0.77 (0.68, 0.87)	↓ 0.80 (0.73, 0.88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
Inibituri tal-pompa tal-protoni					
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg doża waħda, fl-istat sajjem) ^c Omeprazole iddożat fl-istess hin ma' Epclusa ^d Lansoprazole ^e Rabeprazole ^e Pantoprazole ^e Esomeprazole ^e (Żieda fil-pH gastriku)	Sofosbuvir	↓ 0.66 (0.55, 0.78)	↓ 0.71 (0.60, 0.83)		L-ghoti flimkien ma' inibituri tal-pompa tal-protoni mhux rakkomandat. Jekk jiġi kkunsidrat li hu meħtieġ li jingħata flimkien, allura Epclusa għandu jingħata mal-ikel u jittiehed 4 sigħat qabel inibitur tal-pompa tal-protoni fid-doži massimi komparabbli ma' omeprazole 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0.63 (0.50, 0.78)	↓ 0.64 (0.52, 0.79)		
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg doża waħda, fl-istat mhux sajjem) ^c Omeprazole iddożat 4 sigħat wara Epclusa ^d (Żieda fil-pH gastriku)	Sofosbuvir	↓ 0.79 (0.68, 0.92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.67 (0.58, 0.78)	↓ 0.74 (0.63, 0.86)		

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIARRITMIĊI					
Amiodarone	L-effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' amiodarone, velpatasvir, u sofosbuvir mhux magħruf.				L-ghoti flimkien ta' amiodarone ma' kors li fih sofosbuvir jista' jwassal għal bradikardija sintomatika serja. Uża biss jekk ma tkun disponibbli l-ebda alternattiva oħra. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib jekk dan il-prodott mediċinali jingħata ma' Epclusa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
Digoxin	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'velpatasvir. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir				L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' digoxin jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' digoxin. Jehtieg li jkun hemm kawtela u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' digoxin meta jingħata fl-istess hin ma' Epclusa.
Digoxin (0.25 mg doża waħda) ^f /velpatasvir (100 mg doża waħda)	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				
(Inibizzjoni ta' P-gp)	<i>Osservata:</i> Digoxin	↑ 1.9 (1.7, 2.1)	↑ 1.3 (1.1, 1.6)		
ANTI-KOAGULANTI					
Dabigatran etexilate	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku, u li wiehed ifittex għal sinjali ta' ħruġ ta' demm u anemija, meta dabigatran etexilate jingħata fl-istess hin ma' Epclusa. Test tal-koagulazzjoni jgħin sabiex jidentifika pazjenti b'riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm dovut għal esponiment miżjud għal dabigatran.
(Inibizzjoni ta' P-gp)					
Antagonisti tal-vitamina K	L-interazzjoni ma ġietx studjata.				Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR bl-antagonisti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-trattament b'Epclusa.
MEDIĊINI ANTIKONVULŻIVI					
Phenytoin Phenobarbital	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa hu kontraindikata ma' phenobarbital u phenytoin (ara sezzjoni 4.3).
(Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)					
Carbamazepine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Velpatasvir				Epclusa hu kontraindikata ma' carbamazepine (ara sezzjoni 4.3).
(Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	<i>Osservata:</i> Sofosbuvir	↓0.52 (0.43, 0.62)	↓0.52 (0.46, 0.59)		

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Oxcarbazepine (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' oxcarbazepine hu mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni ta' sofosbuvir u velpatasvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Epclusa. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
ANTIFUNGALI					
Ketoconazole	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir				Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew ketoconazole.
Ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum)/ velpatasvir (100 mg doża waħda) ^d	L-effett fuq l-esponiment ta' ketoconazole ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Ketoconazole				
(Inibizzjoni ta' P-gp u CYPs)	Osservata: Velpatasvir	↑ 1.3 (1.0, 1.6)	↑ 1.7 (1.4, 2.2)		
Itraconazole ^e Voriconazole ^e Posaconazole ^e Isavuconazole ^e					
ANTIMIKOBATTERJALI					
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^d	L-effett fuq l-esponiment ta' rifampicin ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Rifampicin				Epclusa hu kontraindikata ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.3).
(Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	Osservata: Sofosbuvir	↓ 0.23 (0.19, 0.29)	↓ 0.28 (0.24, 0.32)		
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ velpatasvir (100 mg doża waħda)	L-effett fuq l-esponiment ta' rifampicin ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Rifampicin				
(Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	Osservata: Velpatasvir	↓ 0.29 (0.23, 0.37)	↓ 0.18 (0.15, 0.22)		
Rifabutin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Velpatasvir				Epclusa hu kontraindikata ma' rifabutin (ara sezzjoni 4.3).
(Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	Osservata: Sofosbuvir	↓ 0.64 (0.53, 0.77)	↓ 0.76 (0.63, 0.91)		

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifapentine (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' rifapentine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir u velpatasvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Epclusa. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITORI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE					
Tenofovir disoproxil fumarate	Intwera li Epclusa jżid l-esponiment għal tenofovir (inibizzjoni ta' P-gp). Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir (AUC u C _{max}) kienet ta' madwar 40-80% matul it-trattament flimkien b'Epclusa u tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine bħala parti mill-korsijiet varji kontra l-HIV. Pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil fumarate u Epclusa fl-istess ħin għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil fumarate. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodott li jkun fih tenofovir disoproxil fumarate għal rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).				
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (600/200/300 mg/darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' velpatasvir. L-ghoti flimkien ta' korsijiet li jkun fihom efavirenz ma' Epclusa mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1.4 (1.1, 1.7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.53 (0.43, 0.64)	↓ 0.47 (0.39, 0.57)	↓ 0.43 (0.36, 0.52)	
Emtricitabine/rilpivirine / tenofovir disoproxil fumarate (200/25/300 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Rilpivirine	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITORI TAL-PROTEASE TAL-HIV					
Atazanavir imsaħħaħ b'ritonavir (300/100 mg darba kuljum) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.6)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa, atazanavir (imsaħħaħ b'ritonavir) jew emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔		↑ 1.3 (1.5, 1.4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.4, 1.7)	↑ 2.4 (2.2, 2.6)	↑ 4.0 (3.6, 4.5)	
Darunavir imsaħħaħ b'ritonavir (800 mg/100 mg darba kuljum) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa, darunavir (imsaħħaħ b'ritonavir) jew emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.62 (0.54, 0.71)	↓ 0.72 (0.66, 0.80)		
	Velpatasvir	↓ 0.76 (0.65, 0.89)	↔	↔	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Lopinavir imsaħħaħ b'ritonavir (4x200 mg/ 50 mg darba kuljum) + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa, lopinavir (imsaħħaħ b'ritonavir) jew emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.59 (0.49, 0.71)	↓ 0.7 (0.6, 0.8)		
	Velpatasvir	↓ 0.70 (0.59, 0.83)	↔	↑ 1.6 (1.4, 1.9)	
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITORI TA' INTEGRASE					
Raltegravir (400 mg darbtejn kuljum) ^g + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0.79 (0.42, 1.5)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa, raltegravir jew emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir /cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate (150/150/200/10 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide fumarate.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2.0 (1.7, 2.5)	
	Tenofovir alafenamide	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
	Velpatasvir	↑ 1.3 (1.2, 1.5)	↑ 1.5 (1.4, 1.7)	↑ 1.6 (1.4, 1.8)	
Elvitegravir /cobicistat/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (150/150/200/300 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{c, d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.4 (1.2, 1.5)	
Dolutegravir (50 mg darba kuljum)/ sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
SUPPLIMENTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX					
St. John's wort (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Epclusa hu kontraindikat ma' St. John's wort (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
INIBITURI TA' HMG-CoA REDUCTASE					
Atorvastatin (40 mg doża waħda) + sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^d	Osservata: Atorvastatin	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	↑ 1.5 (1.5, 1.6)		Mhux meħtiegħ agġustament fid-doża ta' Epclusa jew atorvastatin.
Rosuvastatin	L-interazzjoni giet studjata biss b'velpatasvir Mistennija: ↔ Sofosbuvir				L-ghoti flimkien ta' Epclusa ma' rosuvastatin iżid il-konċentrazzjoni ta' rosuvastatin li hija assoċjata ma' riskju miżjud ta' mijopatija, inkluż rabdomijoloži. Rosuvastatin, f' doża li ma taqbiżx 10 mg, jista' jingħata ma' Epclusa.
Rosuvastatin (10 mg doża waħda)/velpatasvir (100 mg darba kuljum) ^d	Osservata: Rosuvastatin	↑ 2.6 (2.3, 2.9)	↑ 2.7 (2.5, 2.9)		
(Inibizzjoni ta' OATP1B u BCRP)	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma għiex studjat. Mistennija: ↔ Velpatasvir				
Pravastatin	L-interazzjoni giet studjata biss b'velpatasvir Mistennija: ↔ Sofosbuvir				Mhux meħtiegħ agġustament fid-doża ta' Epclusa jew pravastatin.
Pravastatin (40 mg doża waħda)/velpatasvir (100 mg darba kuljum) ^d	Osservata: Pravastatin	↑ 1.3 (1.1, 1.5)	↑ 1.4 (1.2, 1.5)		
(Inibizzjoni ta' OATP1B)	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma għiex studjat. Mistennija: ↔ Velpatasvir				
Statins oħrajn	Mistennija: ↑ Statins				Interazzjonijiet ma' inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ma jistgħux jiġu esklużi. Meta jingħataw flimkien ma' Epclusa, għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi tal-istatins u għandha tiġi kkunsidrata doża mnaqqsa ta' statins jekk dan huwa meħtiegħ.
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI					
Methadone (Terapija ta' manteniment b'methadone [30 sa 130 mg/kuljum])/sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	R-methadone	↔	↔	↔	Mhux meħtiegħ agġustament fid-doża ta' Epclusa jew methadone.
	S-methadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1.3 (1.0, 1.7)		
Methadone	L-interazzjoni giet studjata biss b'sofosbuvir Mistennija: ↔ Velpatasvir				

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi/ Mekkanizmu Possibbli ta' Interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Epclusa
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMMUNOSOPPRESSANTI					
Ciclosporin (600 mg doża waħda)/ sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^f	Ciclosporin	↔	↔		Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew ciclosporin fil-bidu tal-ghoti tagħhom flimkien. Wara, jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ mill-qrib u l-possibbiltà ta' aġġustament fid-doża ta' ciclosporin.
	Sofosbuvir	↑ 2.5 (1.9, 3.5)	↑ 4.5 (3.3, 6.3)		
Ciclosporin (600 mg doża waħda) ^f / velpatasvir (100 mg doża waħda) ^d	Ciclosporin	↔	↓ 0.88 (0.78, 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.6 (1.2, 2.0)	↑ 2.0 (1.5, 2.7)		
Tacrolimus (5 mg doża waħda) ^f / sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^d	Tacrolimus	↓ 0.73 (0.59, 0.90)	↑ 1.1 (0.84, 1.4)		Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Epclusa jew tacrolimus fil-bidu tal-ghoti tagħhom flimkien. Wara, jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ mill-qrib u l-possibbiltà ta' aġġustament fid-doża ta' tacrolimus.
	Sofosbuvir	↓ 0.97 (0.65, 1.4)	↑ 1.1 (0.81, 1.6)		
Tacrolimus	L-effett fuq l-esponiment ta' velpatasvir ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				
KONTRAĊETTIVI ORALI					
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali.
	Norgestrel	↔	↑ 1.2 (0.98, 1.5)	↑ 1.2 (1.0, 1.5)	
	Ethinyl estradiol	↔	↔	↔	
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/0.215 mg/ 0.25 mg/ethinyl estradiol 0.025 mg)/ velpatasvir (100 mg darba kuljum) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinyl estradiol	↑ 1.4 (1.2, 1.7)	↔	↓ 0.83 (0.65, 1.1)	

- a. Proporzjon medju (90% CI) tal-parametri farmakokinetiċi tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien tal-prodotti mediċinali tal-istudju waħedhom jew flimkien. L-ebda effett = 1.00.
- b. L-istudji kollha dwar l-interazzjonijiet twettqu f' voluntiera f' saħħithom.
- c. Mogħti bħala Epclusa.
- d. Medda ta' 70-143% li fiha ma jseħhu l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi.
- e. Dawn huma prodotti mediċinali fil-klassi fejn interazzjonijiet simili jistgħu jiġu mbassra.
- f. Bijoequivalenza/Limitu tal-ekwivalenza 80-125%.
- g. Medda ta' 50-200% li fiha ma jseħhu l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Sofosbuvir

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

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

Velpatasvir

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

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

Treddigh

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

Data farmakokinetika fl-annimali wriet li kien hemm l-eliminazzjoni ta' velpatasvir u l-metaboliti ta' sofosbuvir fil-ħalib.

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

Fertilità

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

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' Epclusa ġie determinat fi studji kliniċi ta' Fażi 3 miġbura f'daqqa ta' pazjenti b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-medicina għal Epclusa mill-istudji kliniċi. Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew osservati każijiet ta' bradikardija severa u mblokk tal-qalb meta prodotti li fihom SOF jintużaw flimkien ma' amiodarone, u ġiet osservata attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV wara t-trattament b'DAAs (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-valutazzjoni tar-reazzjonijiet avversi għal Epclusa hija bbażata fuq *data* dwar is-sigurtà minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma ppreżentati fit-

Tabella 5. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$) jew rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi tal-medicina identifikati b'Epclusa

Frekwenza	Reazzjoni avversa tal-medicina
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
Komuni ħafna	rimettar ^a
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni	raxx ^b
Mhux komuni	angjoedima ^b

a. Ir-reazzjoni avversa kienet osservata f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin sa < 6 snin

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Arritmiji kardijaċi

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

Disturbi fil-ġilda

Frekwenza mhux magħrufa: is-sindromu ta' Stevens-Johnson

Popolazzjoni pedjatrika

Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' Epclusa fl-adulti. Ir-rimettar kien osservat bħala reazzjoni avversa għall-medicina komuni ħafna għal Epclusa f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin sa < 6 snin. L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' Epclusa f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin 'il fuq hija bbażata fuq *data* minn studju kliniku, open-label ta' Fażi 2 (studju 1143) li rreġistra 216-il pazjent li kienu ttrattati b'sofosbuvir/velpatasvir għal 12-il ġimgħa.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doži dokumentati ta' sofosbuvir u velpatasvir kienu doża waħda ta' 1,200 mg u doża waħda ta' 500 mg, rispettivament. F'dawn l-istudji fuq voluntiera adulti f'saħħithom, ma kien hemm l-ebda effett ħażin osservat f'dawn il-livelli ta' doża. L-effetti ta' doži/esponimenti oghla mhumix magħrufin.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'Epclusa. Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità. It-trattament ta' doża eċċessiva b'Epclusa jikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. L-emodjalizi tista' tneħhi b'mod effiċjenti l-metaboliti predominanti li jiċċirkola ta' sofosbuvir, GS-331007, bi proporzjon ta' estrazzjoni ta' 53%. Mhuwiex probabbli li emodjalizi tirriżulta fi tneħħija sinifikanti ta' velpatasvir, minhabba li velpatasvir jintrabat ħafna mal-proteina tal-plażma.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; Antivirali li jaġixxi direttament, Kodiċi ATC: J05AP55

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 intraċellulari biex jifforma l-uridine analog triphosphate (GS-461203) farmakologikament attiv, li jista' jiġi inkorporat go HCV RNA mill-NS5B polymerase u jaġixxi bħala terminatur tal-katina. GS-461203 (il-metabolit attiv ta' sofosbuvir) la hu inibitur tad-DNA umana u RNA polymerases, u lanqas mhu inibitur ta' RNA polymerase mitokondrijali.

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

Attività antivirali

Il-valuri tal-koncentrazzjoni effettiva ta' 50% (EC_{50} , 50% effective concentration) ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra sekwenzi ta' replikons ta' tul shiħ jew kimeriċi li jikkodifikaw NS5B u NS5A mir-razez tal-laboratorju huma ppreżentati f'Tabella 6. Il-valuri ta' EC_{50} ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra iżolati kliniċi huma ppreżentati f'Tabella 7.

Tabella 6: L-attività ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra replikons tal-laboratorju ta' tul shiħ jew kimeriċi

Ġenotip tar-replikons	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a
1a	40	0.014
1b	110	0.016
2a	50	0.005-0.016 ^c
2b	15 ^b	0.002-0.006 ^c
3a	50	0.004
4a	40	0.009
4d	NA	0.004
5a	15 ^b	0.021-0.054 ^d
6a	14 ^b	0.006-0.009
6c	NA	0.130 ^d

NA = Mhux disponibbli

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

b. Ir-replikons 1b kimeriċi stabbli li jgħorru ġeni NS5B minn ġenotip 2b, 5a jew 6a intużaw għall-ittestjar.

c. Data minn razez differenti ta' replikons ta' NS5A ta' tul shiħ jew replikons ta' NS5A kimeriċi li jgħorru ġeni ta' NS5A ta' tul shiħ li fihom polimorfizmi ta' L31 jew M31.

d. Data minn replikon ta' NS5A kimeriku li jgħorru l-amino aċidi ta' NS5A 9-184.

Tabella 7: L-attività ta' sofosbuvir u velpatasvir kontra replikons transitorji li fihom NS5A jew NS5B minn iżolati kliniċi

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

NA = Mhux disponibbli

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

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

Reżistenza

Fil-koltura taċ-ċelluli

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

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

Fi studji kliniċi

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

F'analizi miġbura ta' pazjenti mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkumpensata li rċiew Epclusa għal 12-il ġimgha fi tliet studji ta' Fażi 3, 12-il pazjent (2 b'ġenotip 1 u 10 b'ġenotip 3) ikkwalikaw għal analiżi ta' reżistenza minhabba falliment viroloġiku. Pazjent ieħor b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3 fil-linja bażi reġa' ġie infettat b'HCV ta' ġenotip 1a minhabba falliment viroloġiku u kien eskluż mill-

analizi virologika. L-ebda pazjent b'infazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2, 4, 5 jew 6 ma kellu falliment virologiku.

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

Mill-10 pazjenti b'falliment virologiku ta' ġenotip 3, Y93H kien osservat fl-10 pazjenti kollha fil-falliment (6 kellhom Y93H wara t-trattament u 4 pazjenti kellhom Y93H fil-linja bażi u wara t-trattament). L-ebda NS5B NI RAVs ma kienu osservati fil-falliment fl-10 pazjenti.

Studji f'pazjenti b'ċirrozi mhux ikkompensata

Fi studju wieħed ta' Fażi 3 f'pazjenti b'ċirrozi mhux ikkompensata li rċiew Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa, 3 pazjenti (1 b'ġenotip 1 u 2 b'ġenotip 3) ikkwalifikaw għal analizi ta' rezistenza minhabba falliment virologiku. L-ebda pazjent b'infazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 jew 4 fil-grupp ta' Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa ma kellu falliment virologiku.

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

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

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

Effett ta' varjanti assoċjati mar-reżistenza ta' HCV fil-linja bażi fuq ir-riżultat tat-trattament

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

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

L-RAVs fil-linja bażi ma kellhom l-ebda impatt rilevanti fuq ir-rati ta' SVR12 f'pazjenti infettati bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 4, 5 u 6, kif muri fil-qosor f'Tabella 8. Pazjenti infettati b'ġenotip 3 bl-NS5A RAV Y93H fil-linja bażi kellhom rata aktar baxxa ta' SVR12 minn pazjenti mingħajr Y93H wara t-trattament b'Epclusa għal 12-il ġimgħa, kif muri fil-qosor f'Tabella 9. Fl-istudju ASTRAL-3, l-RAV Y93H kien skopert fil-linja bażi f'9% tal-pazjenti ttrattati b'Epclusa.

Tabella 8: SVR12 f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja baži jew minghajrhom skont il-ġenotip tal-HCV (l-istudji ASTRAL-1, ASTRAL-2 u ASTRAL-3)

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

Tabella 9: SVR12 f'pazjenti b'Y93H fil-linja baži u minghajru, Punt ta' qtugħ ta' 1% (Grupp tal-Popolazzjoni tal-Analiżi ta' Reżistenza) ASTRAL-3

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

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

Studji f'pazjenti b'ċirrozi mhux ikkompensata (CPT Klassi B)

Saru analiżijiet biex jesploraw l-assocjazzjoni bejn NS5A RAVs fil-linja baži preeżistenti u r-riżultat tat-trattament għal pazjenti b'ċirrozi mhux ikkompensata fi studju kliniku wieħed ta' Fażi 3 (ASTRAL-4). Mis-87 pazjent ittrattati b'Epclusa + RBV, 85 pazjent kienu inklużi fl-analiżi ta' NS5A RAVs; 2 pazjenti kienu esklużi minhabba li dawn la kisbu SVR12 u lanqas ma kellhom falliment virologiku. Fost il-pazjenti li ngħataw trattament b'Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa, 29% (25/85) tal-pazjenti kellhom virus fil-linja baži b'NS5A RAVs: 29% (19/66), 75% (3/4), 15% (2/13), u 50% (1/2) għal pazjenti b'HCV ta' ġenotip 1, 2, 3 u 4, rispettivament.

L-SVR12 f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja baži jew minghajrhom fil-grupp ta' Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa għal dan l-istudju hija murija f'Tabella 10.

Tabella 10: SVR12 f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja baži jew minghajrhom skont il-ġenotip tal-HCV (studju ASTRAL-4)

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-preżenza ta' NS5A u NS5B RAVs ma kellhiex impatt fuq ir-riżultat tat-trattament; il-pazjenti kollha b'NS5A (n=29) jew NS5B NI (n=6) RAVs fil-linja bażi kisbu SVR wara 12-il ġimgħa ta' trattament b'Epclusa.

Reżistenza inkroċjata

Id-*data in vitro* tissuġġerixxi li l-maġġoranza ta' NS5A RAVs li jikkonferixxu reżistenza għal ledipasvir u daclatasvir baqgħu suxxettibbli għal velpatasvir. Velpatasvir kien attiv għalkollox kontra s-sostituzzjoni S282T assoċjata ma' reżistenza għal sofosbuvir f'NS5B filwaqt li s-sostituzzjonijiet kollha assoċjati mar-reżistenza ta' velpatasvir f'NS5A kienu suxxettibbli għalkollox għal sofosbuvir. Kemm sofosbuvir kif ukoll velpatasvir kienu attivi b'mod sħiħ kontra sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal klassijiet oħrajn ta' antivirali li jaġixxu b'mod dirett b'mekkaniżmi ta' azzjoni differenti, bħal inibituri non-nucleoside ta' NS5B u inibituri ta' protease ta' NS3. L-effikaċja ta' Epclusa ma ġietx evalwata f'pazjenti li kellhom trattament li ma ħadimx fuqhom b'korsijiet oħrajn li jinkludu inibitur ta' NS5A.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Epclusa kienet evalwata fi tliet studji tal-Fażi 3 f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 sa 6 b'ċirrozi kkompensata jew mingħajrha, studju wiehed tal-Fażi 3 f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 sa 6 b'ċirrozi mhux ikkompensata, studju wiehed tal-Fażi 3 f'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV-1 b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 sa 6 u studju wiehed ta' Fażi 2 f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV u b'ESRD li kienu jeħtieġu dijaliżi, kif muri fil-qosor f'Tabella 11.

Tabella 11: Studji mwettqa b'Epclusa f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6

Studju	Popolazzjoni	Ferghat tal-istudju (Għadd ta' pazjenti ttrattati)
ASTRAL-1	Ġenotipi 1, 2, 4, 5 u 6 TN u TE, mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata	Epclusa għal 12-il ġimgħa (624) Placebo għal 12-il ġimgħa (116)
ASTRAL-2	Ġenotip 2 TN u TE, mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata	Epclusa għal 12-il ġimgħa (134) SOF+RBV għal 12-il ġimgħa (132)
ASTRAL-3	Ġenotip 3 TN u TE, mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata	Epclusa għal 12-il ġimgħa (277) SOF+RBV għal 24 ġimgħa (275)
ASTRAL-4	Ġenotipi 1, 2, 3, 4, 5 u 6 TN u TE, b'ċirrozi mhux ikkompensata CPT Klassi B	Epclusa għal 12-il ġimgħa (90) Epclusa + RBV għal 12-il ġimgħa (87) Epclusa għal 24 ġimgħa (90)
ASTRAL-5	Ġenotipi 1, 2, 3, 4, 5 u 6 TN u TE, mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkompensata, b'koinfezzjoni ta' HCV/HIV-1	Epclusa għal 12-il ġimgħa (106)
GS-US-342-4062	TN u TE b'ċirrozi jew mingħajrha, b'ESRD li kienu jeħtieġu dijaliżi	Epclusa għal 12-il ġimgħa (59)

TN = treatment naive patients (pazjenti li ma rĕviewx trattament fil-passat); TE = treatment-experienced patients (pazjenti li rĕview trattament) (inkludi dawk li ma ħadimx fuqhom kors ibbażat fuq peginterferon alfa + ribavirin b'inibitur tal-HCV protease jew mingħajru)

Id-doża ta' ribavirin kienet ibbażata fuq il-piż (1,000 mg kuljum mogħtija f'żewġ dożi maqsumin għal pazjenti < 75 kg u 1,200 mg għal dawk ≥ 75 kg) u mogħtija f'żewġ dożi maqsumin meta użat flimkien ma' sofosbuvir fl-istudji ASTRAL-2 u ASTRAL-3 jew flimkien ma' Epclusa fl-istudju ASTRAL-4. Saru aġġustamenti fid-doża ta' ribavirin skont l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' ribavirin. Il-valuri tal-HCV RNA fis-serum tkejl matul l-istudji kliniċi bl-użu tat-test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verżjoni 2.0) b'limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ, lower limit of quantification) ta' 15 IU/mL. Rispons viroloġiku sostnut (SVR12), li ġie definit bħala

HCV RNA ta' inqas minn LLOQ wara 12-il ġimgħa wara l-waqfien tat-trattament, kien il-punt aħhari primarju għad-determinazzjoni tar-rata ta' fejqan tal-HCV.

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

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

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

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

Tabella 12 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-1 skont il-ġenotipi tal-HCV. L-ebda pazjent fil-grupp tal-placebo ma kiseb SVR12.

Tabella 12: SVR12 fl-istudju ASTRAL-1 skont il-ġenotip tal-HCV

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

GT = ġenotip

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

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

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

ASTRAL-2 kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label li evalwa 12-il ġimgħa ta' trattament b'Epclusa mqabbel ma' 12-il ġimgħa ta' trattament b'SOF+RBV f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2. Pazjenti kienu magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal trattament b'Epclusa għal 12-il ġimgħa jew SOF+RBV għal 12-il ġimgħa. L-għażla każwali giet stratifikata mill-preżenza jew l-assenza ta' ċirrozi u esperjenza ta' trattament fil-passat (dawk li ma rċivewx trattament fil-passat *versus* dawk li rċivew trattament).

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

linja baži ta' mill-inqas 800,000 IU/mL; 14% kellhom ċirrozi kkompensata; u 15% kienu ngħataw trattament fil-passat.

Tabella 13 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-2.

Tabella 13: SVR12 fl-istudju ASTRAL-2 (HCV ta' ġenotip 2)

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

a. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fl-aħħar evalwazzjoni tagħhom matul it-trattament.

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

It-trattament b'Epclusa għal 12-il ġimgha wera s-superjorità statistika ($p = 0.018$) fuq it-trattament b'SOF+RBV għal 12-il ġimgha (differenza fit-trattament +5.2%; intervall ta' kunfidenza ta' 95%: +0.2% sa +10.3%).

Adulti infettati bl-HCV ta' ġenotip 3 – ASTRAL-3 (studju I I40)

ASTRAL-3 kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label li evalwa 12-il ġimgha ta' trattament b'Epclusa mqabbel ma' 24 ġimgha ta' trattament b'SOF+RBV f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3. Pazjenti kienu magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal trattament b'Epclusa għal 12-il ġimgha jew SOF+RBV għal 24 ġimgha. L-għażla każwali giet stratifikata mill-preżenza jew l-assenza ta' ċirrozi u esperjenza ta' trattament fil-passat (dawk li ma rċievew trattament fil-passat *versus* dawk li rċievew trattament).

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

Tabella 14 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-3.

Tabella 14: SVR12 fl-istudju ASTRAL-3 (HCV ta' ġenotip 3)

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

a. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fl-aħħar evalwazzjoni tagħhom matul it-trattament.

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

It-trattament b'Epclusa għal 12-il ġimgha wera s-superjorità statistika ($p < 0.001$) meta mqabbel mat-trattament b'SOF+RBV għal 24 ġimgha (differenza fit-trattament +14.8%; intervall ta' kunfidenza ta' 95%: +9.6% sa +20.0%).

L-SVR12 għal sottogruppi magħżula huma ppreżentati f' Tabella 15.

Tabella 15: SVR12 għal sottogruppi magħżula fi studju ASTRAL-3 (HCV ta' ġenotip 3)

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

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

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

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

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

Tabella 16 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-4 skont il-ġenotipi tal-HCV.

Tabella 16: SVR12 fl-istudju ASTRAL-4 skont il-ġenotip tal-HCV

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

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

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

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

Tabella 17 tippreżenta r-riżultat viroloġiku għal pazjenti b' infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 jew 3 fl-istudju ASTRAL-4.

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

Tabella 17: Riżultat viroloġiku għal pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 u 3 fi studju ASTRAL-4

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

- a. L-ebda pazjent b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 ma kellu falliment viroloġiku waqt it-trattament.
b. Pazjent wiehed kellu falliment viroloġiku waqt it-trattament; it-tagħrif farmakokinetiku minn dan il-pazjent kien konsistenti man-nuqqas ta' osservanza tat-trattament.
c. Pazjent wiehed kellu falliment viroloġiku waqt it-trattament.
d. Ohrain jinkludu pazjenti li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku.

Bidliet fil-parametri li nstabu fis-sistema tal-punteġġ CPT f'pazjenti li kisbu SVR12 f'ASTRAL-4 (it-3 korsijiet kollha) qed jintwerew f'Tabella 18.

Tabella 18: Bidliet fil-parametri tal-punteġġ CPT mil-linja bażi sa ġimgha 12 u 24 wara t-trattament f'pazjenti li kisbu SVR12, ASTRAL-4

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

Nota: Il-frekwenza tal-axxite fil-linja bażi kienet: 20% xejn, 77% hafifa/moderata, 3% severa
Il-frekwenza tal-enċefalopatija fil-linja bażi kienet: 38% xejn, 62% grad 1-2.

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

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

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

Tabella 19 tippreżenta l-SVR12 għall-istudju ASTRAL-5 skont il-ġenotip ta' HCV.

Tabella 19: SVR12 fl-istudju ASTRAL-5 skont il-ġenotip tal-HCV

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

GT = ġenotip

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

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

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

Studji kliniċi f'pazjenti b'Indeboliment tal-Kliwi – studju 4062

Studju 4062 kien studju kliniku open-label li evalwa 12-il ġimgha ta' trattament b'Epclusa f'59 pazjent infettati bl-HCV b'ESRD li kienu jehtieġu dijaliżi. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, 6 jew mhux determinat kienu ta' 42%, 12%, 27%, 7%, 3%, u 9%, rispettivament. Fil-linja bażi, 29% tal-pazjenti kellhom ċirrozi, 22% kienu rċewew trattament fil-passat, 32% kienu rċewew trapjant tal-kliwi, 92% kienu fuq emodijaliżi, u 8% kienu fuq dijaliżi tal-peritonew; it-tul ta' żmien medju fuq dijaliżi kien ta' 7.3 snin (medda: 0 sa 40 sena). Ir-rata ta' SVR globali kienet ta' 95% (56/59); mit-tliet pazjenti li ma kisbux SVR12, pazjent wieħed kien lesta t-trattament b'Epclusa u rkada u tnejn ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' 12-il ġimgha ta' trattament b'sofosbuvir/velpatasvir f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HCV b'età minn 3 snin 'il fuq giet evalwata fi studju kliniku open-label ta' Fazi 2 f'214-il pazjent b'infezzjoni tal-HCV.

Pazjenti b'età minn 12 sa < 18-il Sena:

Sofosbuvir/velpatasvir gie evalwat f'102 pazjenti b'età minn 12 sa <18-il sena b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, jew 6. Total ta' 80 pazjent (78%) qatt ma kienu ħadu trattament qabel u 22 pazjent (22%) kellhom esperjenza ta' trattament. L-età medjana kienet ta' 15-il sena (medda: 12 sa 17); 51% tal-pazjenti kienu bniet; 73% kienu Bojod, 9% kienu Suwed, u 11% kienu Asjatiċi; 14% kienu Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem kienet ta' 22.7 kg/m² (medda: 12.9 sa 48.9 kg/m²); il-medja tal-piż kienet ta' 61 kg (medda: 22 sa 147 kg); 58% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' 800,000 IU/mL jew aktar; il-proporzjonijiet ta' individwi b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, 4, jew 6 kienu ta' 74%, 6%, 12%, 2%, u 6%, rispettivament; l-ebda pazjent ma kellu ċirrozi magħrufa. Il-maġġoranza tal-pazjenti (89%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR kienet ta' 95% b'mod globali (97/102), 93% (71/76) f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, u 100% f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 2 (6/6), ta' ġenotip 3 (12/12), ta' ġenotip 4 (2/2), u ta' ġenotip 6 (6/6). Pazjent wieħed li waqqaf it-trattament kmieni rkada; l-erba' pazjenti l-oħra li ma kisbux SVR12 ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma baqgħux jiġu segwiti).

Pazjenti b'età minn 6 Snin sa < 12-il Sena:

Sofosbuvir/velpatasvir ġie evalwat f'71 pazjent b'età minn 6 snin sa <12-il sena b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, u 4. Total ta' 67 pazjent (94%) qatt ma kienu ħadu trattament qabel u 4 pazjenti (6%) kellhom esperjenza ta' trattament. L-età medjana kienet ta' 8 snin (medda: 6 sa 11); 54% tal-pazjenti kienu bniet; 90% kienu Bojod, 6% kienu Suwed, u 1% kienu Asjatiċi; 10% kienu Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem kienet ta' 17.4 kg/m² (medda: 12.8 sa 30.9 kg/m²); il-medja tal-piż kienet ta' 30 kg (medda: 18 sa 78 kg); 48% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' 800,000 IU għal kull mL jew aktar; il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, jew 4 kienu ta' 76%, 3%, 15%, u 6%, rispettivament; l-ebda pazjent ma kellu ċirrożi magħrufa. Il-maġġoranza tal-pazjenti (94%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR kienet ta' 93% b'mod globali (66/71), 93% (50/54) f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 91% (10/11) f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 3, u 100% f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 2 (2/2) u ta' ġenotip 4 (4/4). Pazjent wieħed kellu falliment viroloġiku waqt it-trattament; l-erba' pazjenti l-oħra li ma kisbux SVR12 ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma baqgħux jiġu segwiti).

Pazjenti b'età minn 3 sa < 6 Snin:

Sofosbuvir/velpatasvir ġie evalwat f'41 individwu li qatt ma kienu ħadu trattament qabel b'età minn 3 snin sa < 6 snin b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, u 4. L-età medjana kienet ta' 4 snin (medda: 3 sa 5); 59% tal-individwi kienu nisa; 78% kienu Bojod u 7% kienu Suwed; 10% kienu Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem kienet ta' 17.0 kg/m² (medda: 13.9 sa 22.0 kg/m²); il-medja tal-piż kienet ta' 19-il kg (medda: 13 sa 35 kg); 49% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' $\geq 800,000$ IU għal kull mL; il-proporzjonijiet ta' individwi b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 2, 3, jew 4 kienu ta' 78%, 15%, 5%, u 2%, rispettivament; l-ebda individwu ma kellu ċirrożi magħrufa. Il-maġġoranza tal-individwi (98%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR kienet ta' 83% b'mod globali (34/41), 88% (28/32) f'individwi b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1, 50% (3/6) f'individwi b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 2, u 100% f'individwi b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 3 (2/2) u ġenotip 4 (1/1). L-ebda individwu ma kellu falliment viroloġiku waqt it-trattament jew rikaduta. Is-seba' individwi li ma kisbux SVR12 ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma baqgħux jiġu segwiti).

Anzjani

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

Effetti tal-ikel

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

Distribuzzjoni

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

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

Bijotrasformazzjoni

Sofosbuvir jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied biex jifforma n-nucleoside analog farmakologikament attiv triphosphate GS-461203. Il-passaġġ ta' attivazzjoni metabolika jinvolvi idrolisi sekwenzjali tal-carboxyl ester moiety ikkatalizzata minn cathepsin umana A (CatA) jew carboxylesterase 1 (CES1) u phosphoramidate cleavage minn histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) segwita minn fosforilazzjoni mill-passaġġ tal-bijosintesi ta' pyrimidine nucleotide. Id-defosforilazzjoni tirriżulta fil-formazzjoni tal-metabolit nucleoside GS-331007 li ma jistax jiġi fosforilizzat mill-ġdid b'mod effiċjenti u li hu nieqes minn attività kontra HCV *in vitro*. Sofosbuvir u GS-331007 mhumix sottostrati jew inibituri ta' enzimi ta' UGT1A1 jew CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2D6. Wara doża orali wahda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir, GS-331007 jammonta għal madwar > 90% tal-esponiment sistemiku totali.

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

Eliminazzjoni

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

Wara doża orali wahda ta' 100 mg ta' [¹⁴C]-velpatasvir, il-medja tal-irkupru totali tar-radjoattività ta' [¹⁴C] kienet 95%, u kienet tikkonsisti minn madwar 94% u 0.4% irkuprata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Velpatasvir mhux mibdul kien l-ispeċi maġġuri preżenti fl-ippurgar li ammonta għal medja ta' 77% tad-doża mogħtija, segwit minn monohydroxylated velpatasvir (5.9%) u desmethylated

velpatasvir (3.0%). Din id-data tindika li t-tnehhija biljari tal-medicina ewlenija kienet rotta ewlenija ta' eliminazzjoni għal velpatasvir. Il-medjan tal-half-life terminali ta' velpatasvir wara l-ghoti ta' Epclusa kien ta' madwar 15-il siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

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

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

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

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

Farmakokinetika f' popolazzjonijiet speċjali

Razza u sess

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

Sommarju tal-effett ta' gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi (RI - renal impairment) fuq l-esponimenti għall-komponenti ta' Epclusa meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi, kif deskritt fit-test hawn taht, huwa pprovdut fit-Tabella 20.

Tabella 20: Effett ta' Gradi Differenti ta' Indeboliment tal-Kliwi fuq Esponimenti (AUC) għal Sofosbuvir, GS-331007, u Velpatasvir Meta Mqabbla ma' Individwi b'Funzjoni Normali tal-Kliwi

	Individwi Negattivi għal HCV					Individwi Infettati bl-HCV	
	RI Hafif (eGFR ≥ 50 u <80 mL/min /1.73m ²)	RI Moderat (eGFR ≥ 30 u <50 mL/min /1.73m ²)	RI Sever (eGFR <30 mL/min /1.73m ²)	ESRD Li Jehtiegu Dijalisi		RI Sever (eGFR <30 mL/min /1.73m ²)	ESRD Li Jehtiegu Dijalisi
				Mogħtija Doża Siegha Qabel id- Dijalisi	Mogħtija Doża Siegha Wara d- Dijalisi		
Sofosbuvir	1.6 darbiet↑	2.1 darbiet↑	2.7 darbiet↑	1.3 darbiet↑	1.6 darbiet↑	~2 darbiet↑	1.8 darbiet↑
GS-331007	1.6 darbiet↑	1.9 darbiet↑	5.5 darbiet↑	≥ 10 darbiet↑	≥ 20 darba↑	~7 darbiet↑	18-il darba↑
Velpatasvir	-	-	1.5 darbiet↑	-	-	-	1.4 darbiet↑

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir giet studjata f'pazjenti adulti li kienu negattivi għal HCV, b'indeboliment tal-kliwi hafif (eGFR ≥ 50 u < 80 mL/min/1.73 m²), moderat (eGFR ≥ 30 u < 50 mL/min/1.73m²), sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) u pazjenti b'ESRD li kienu jehtiegu l-
emodijaliżi wara doża waħda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi (eGFR > 80 mL/min/1.73 m²). GS-331007 jitneħħa b'mod effiċjenti b'emodijaliżi b'koeffiċjent ta' estrazzjoni ta' madwar 53%. Wara doża waħda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, emodijaliżi ta' 4 sigħat neħħiet madwar 18% tad-doża mogħtija.

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

Il-farmakokinetika ta' velpatasvir giet studjata b'doża waħda ta' 100 mg ta' velpatasvir f'pazjenti negattivi għal HCV b'indeboliment sever tal-kliwi (eGFR < 30 mL/min skont Cockcroft-Gault).

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir, GS-331007, u velpatasvir giet studjata f'pazjenti infettati bl-HCV b'ESRD li kienu jehtiegu dijaliżi ttrattati b'Epclusa (n=59) għal 12-il ġimgħa, u mqabbla ma' pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliwi fl-istudji ta' Fażi 2/3 b'sofosbuvir/velpatasvir.

Indeboliment tal-fwied

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

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

Piż tal-ġisem

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti għal sofosbuvir, GS-331007 u velpatasvir f'pazjenti pedjatriki b'età minn 3 snin 'il fuq li kienu qed jirċievu dożi orali darba kuljum ta' sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg jew 150 mg/37.5 mg kuljum kienu simili għal dawk fl-adulti li kienu qed jirċievu dożi darba kuljum ta' sofosbuvir/velpatasvir 400 mg/100 mg.

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir, GS-331007 u velpatasvir f'pazjenti pedjatriki li għandhom inqas minn 3 snin ma gietx stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

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

Sofosbuvir

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

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

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

Velpatasvir

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-granijiet

Copovidone (E1208)
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Colloidal silica anidru (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Butylated methacrylate copolymer bażiku (E1205)
Talc (E553b)
Stearic acid (E570)
Colloidal silica anidru (E551)
L-tartaric acid (E334)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Qratas b'rita tal-polyester/aluminium/polyethylene f'kaxxi tal-kartun. Kull kaxxa tal-kartun fiha 28 qartas.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

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

EU/1/16/1116/004

EU/1/16/1116/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 06 ta' Lulju 2016

Data tal-aħħar tiġdid: 22 Marzu 2021

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>.

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, l-MAH għandu jippreżenta PSUR għal dan il-prodott skont ir-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

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

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

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

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' 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. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/16/1116/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Epclusa 400 mg/100 mg pilloli [Ippakkjar ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epclusa 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita
sofosbuvir/velpatasvir

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

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

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' 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. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/16/1116/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Epclusa 200 mg/50 mg pilloli [Ippakkjar ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**TIKKETTAR TAL-KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Epclusa 200 mg/50 mg granijiet miksija f' qartas
sofosbuvir/velpatasvir

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

Kull qartas fih 200 mg ta' sofosbuvir u 50 mg ta' velpatasvir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 qartas li fihom granijiet miksija

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

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

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

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

EU/1/16/1116/004 28 qartas

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Epclusa 200 mg/50 mg granijiet miksija f' qartas [Ippakkjar ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epclusa 200 mg/50 mg granijiet miksija f' qartas
sofosbuvir/velpatasvir
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

GILEAD

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**TIKKETTAR TAL-KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Epclusa 150 mg/37.5 mg granijiet miksija f'qartas
sofosbuvir/velpatasvir

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

Kull qartas fih 150 mg ta' sofosbuvir u 37.5 mg ta' velpatasvir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 qartas li fihom granijiet miksija

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

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

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

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

EU/1/16/1116/003 28 qartas

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Epclusa 150 mg/37.5 mg granijiet miksija f'qartas [Ippakkjar ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epclusa 150 mg/37.5 mg granijiet miksija f'qartas
sofosbuvir/velpatasvir
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

GILEAD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Epclusa 400 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
Epclusa 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita
sofosbuvir/velpatasvir

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

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

F'dan il-fuljett

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

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

1. X'inhu Epclusa u għalxiex jintuża

Epclusa hi medicina li fiha s-sustanzi attivi sofosbuvir u velpatasvir. Epclusa jingħata biex jittratta infezzjoni kronika (għal żmien twil) bil-virus tal-epatite C fl-adulti u t-tfal b'età minn 3 snin 'il fuq.

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Epclusa

Tihux Epclusa

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

➔ Jekk dan japplika għalik, **tihux Epclusa u għid lit-tabib tiegħek immedjament.**

- **Jekk bħalissa qed tiehu kwalunkwe waħda mill-medicini li ġejjin:**
 - **rifampicin u rifabutin** (antibijotiċi li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulożi);
 - **St. John's wort** (medicina li ġejja mill-ħxejjex li tintuża għat-trattament tad-depressjoni);
 - **carbamazepine, phenobarbital u phenytoin** (medicini li jintużaw għat-trattament ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek jekk int:

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

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

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

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk bħalissa qed tiehu, jew fl-aħħar xhur ħadt kwalunkwe medicina għal problemi tal-qalb u jekk matul it-trattament tesperjenza:

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

Testijiet tad-demmm

It-tabib tiegħek se jittestja d-demmm tiegħek qabel, matul u wara t-trattament b'Epclusa. Dan isir biex:

- It-tabib tiegħek ikun jista' jiddeċiedi jekk għandekx tiehu Epclusa u għal kemm żmien;
- It-tabib tiegħek ikun jista' jikkonferma li t-trattament ikun ħadem u li inti ma jkunx fadaliek virus tal-epatite Ċ.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt l-età ta' 3 snin. L-użu ta' Epclusa f'pazjenti taħt l-età ta' 3 snin ma ġiex studjat.

Medicini oħra u Epclusa

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

Warfarin u medicini oħra simili msejha antagonisti tal-vitamina K jintużaw 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.

Il-funzjoni tal-fwied tiegħek tista' tinbidel bit-trattament tal-epatite Ċ u għalhekk tista' taffettwa medicini oħra (eż. medicini użati biex irazznu s-sistema immuni tiegħek, eċċ.). Wara li tibda Epclusa, it-tabib tiegħek jista' jkollu b'żonn jimmonitorja mill-qrib dawn il-medicini l-oħra li qed tiehu u jagħmel aġġustamenti.

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

Xi mediċini m'għandhomx jingħataw ma' Epclusa.

- **Ma għandek tiegħu mal-ebda mediċina oħra li fiha sofosbuvir, wahda mis-sustanzi attivi f'Epclusa.**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti qed tiegħu kwalunkwe mediċina minn dawn ta' hawn taħt:

- **amiodarone**, użat biex jittratta rata ta' taħbit tal-qalb irregolari;
- **rifapentine** (antibijotiku li jintuża għat-trattament ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulożi);
- **oxcarbazepine** (mediċina li tintuża għat-trattament ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
- **tenofovir disoproxil fumarate** jew kwalunkwe mediċina li fiha tenofovir disoproxil fumarate, użata biex tittratta infezzjoni tal-HIV u epatite B kronika;
- **efavirenz** użat biex jittratta infezzjoni tal-HIV;
- **digoxin** użat biex jittratta kundizzjonijiet tal-qalb;
- **dabigatran** użat biex iraqqaq id-demm;
- **modafinil** użat biex jittratta disturbi tal-irqad;
- **rosuvastatin** jew **statins oħra** użati biex jittrattaw il-kolesterol għoli.

Meta tiegħu Epclusa ma' kwalunkwe wahda minn dawn ta' hawn fuq, dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu sew, jew jagħmel xi effetti sekondarji aktar gravi. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħtik mediċina differenti jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-mediċina li qed tiegħu. Din il-bidla tista' tkun għal Epclusa jew xi mediċina oħra li tkun qed tiegħu.

- **Ikseb parir mingħand tabib jew spizjar** jekk tiegħu mediċini użati biex jittrattaw **ulċeri fl-istonku, ħruq ta' stonku jew rifluss tal-aċidu** għax jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' velpatasvir fid-demm tiegħek. Dawn il-mediċini jinkludu:
 - antaċidi (bħal aluminium/magnesium hydroxide jew calcium carbonate). Dawn għandhom jittiegħdu mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4 sigħat wara Epclusa;
 - inibituri tal-pompa tal-protoni (bħal omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole). Epclusa għandu jittiehed mal-ikel 4 sigħat qabel ma tuża inibitur tal-pompa tal-protoni.
 - antagonist tar-riċetturi H₂ (bħal famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine). Jekk tehtiegħ dozi għoljin ta' dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina differenti minflok jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-mediċina li qed tiegħu.

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

Tqala u kontraċezzjoni

L-effetti ta' Epclusa matul it-tqala mhumx magħrufin. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Epclusa kultant jintuża flimkien ma' ribavirin. Ribavirin jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek. Għalhekk hu importanti ħafna li inti (jew is-sieħba tiegħek) ma toħroġx tqila matul dan it-trattament jew għal perjodu ta' żmien wara li tlesti t-trattament. Hu importanti ħafna 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 u għas-sieħeb tiegħek.

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Epclusa ma ghandux jaffettwa l-hila tieghek li ssuq jew li thaddem ghodda jew magni.

Epclusa fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jgħifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Epclusa

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

Doża rakkomandata

Id-doża rakkomandata ta' Epclusa **fl-adulti** hija **pillola wahda ta' 400 mg/100 mg kuljum għal 12-il gimgħa**.

Id-doża rakkomandata ta' Epclusa **f'pazjenti b'età minn 3 snin sa inqas minn 18-il sena** hija **bbażata fuq il-piż. Hu Epclusa skont il-parir tat-tabib tieghek**.

Ibla' l-pillola/i shiħa/shaħ mal-ikel jew mhux mal-ikel. Tomghodx, tgħaffiġx u taqsamx il-pillola għax għandha toghma morra ħafna.

Jekk qed tiehu antaċidu (medicini użati biex itaffu l-ħruq ta' stonku), ħudu mill-inqas 4 sigħat qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Epclusa.

Jekk qed tiehu inibitur tal-pompa tal-protoni (medicini użati biex inaqqsu l-produzzjoni tal-aċidu), ħu Epclusa mal-ikel 4 sigħat qabel ma tuża inibitur tal-pompa tal-protoni.

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

- Jekk tirremetti **inqas minn 3 sigħat wara** li tkun ħadt Epclusa, ħu doża oħra.
- Jekk tirremetti **iktar minn 3 sigħat wara** li tkun ħadt Epclusa, m'hemmx bżonn li tiehu doża oħra sakemm jasal il-ħin għad-doża skedata li jkun imiss tieghek.

Jekk tiehu Epclusa aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Epclusa

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

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

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

Tiqafx tiehu Epclusa

Tiqafx tiehu din il-medicina ħlief jekk it-tabib tieghek jgħidlek biex tagħmel hekk. Hu importanti ħafna li inti ttemm il-kors shiħ ta' trattament biex tagħti l-medicina l-aħjar ċans biex tittratta l-infezzjoni bil-virus tal-epatite C.

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

4. Effetti sekundarji possibbli

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

Effetti sekundarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- rimettar (osservat f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin sa < 6 snin)

Effetti sekundarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- raxx

Effetti sekundarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-ilsien jew fil-gerżuma (anġjoedima).

Effetti oħra li jistgħu jiġu osservati waqt it-trattament b'sofosbuvir:

Il-frekwenza tal-effetti sekundarji li ġejjin mhix magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli).

- raxx sever u mifruq bi tqaxxir tal-ġilda li jista' jkun akkumpanjat minn deni, sintomi bhal tal-influenza, infafet fil-ħalq, fl-għajnejn u/jew fil-ġenitali (sindromu ta' Stevens-Johnson).

→ Jekk ikollok xi effett sekundarju, għid lit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Epclosa

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Epclosa

- **Is-sustanzi attivi huma** sofosbuvir u velpatasvir. Kull pillola miksiya b'rita fiha 400 mg ta' sofosbuvir u 100 mg ta' velpatasvir jew inkella 200 mg ta' sofosbuvir u 50 mg ta' velpatasvir.
- **Is-sustanzi l-oħra huma**
Qalba tal-pillola:
Copolydone (E1208), microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium (E468) (ara sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett), magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita:

Poly(vinyl alcohol) (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), iron oxide red (E172)

Kif jidher Epclusa u l-kontenut tal-pakkett

Epclusa 400 mg/100 mg pilloli miksija b'rita huma roża, b'forma ta' djamant, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "7916" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola hija twila 20 mm u wiesgħa 10 mm.

Epclusa 200 mg/50 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli roża, b'forma ovali, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "S/V" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola hija twila 14-il mm u wiesgħa 7 mm.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli kemm għall-pilloli miksija b'rita ta' 400 mg/100 mg kif ukoll għal dawg ta' 200 mg/50 mg:

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Epclusa 200 mg/50 mg granijiet miksija f'qartas
Epclusa 150 mg/37.5 mg granijiet miksija f'qartas
sofosbuvir/velpatasvir

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

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

F'dan il-fuljett

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

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

1. X'inhum Epclusa u għalxiex jintuża

Il-granijiet Epclusa huma medicina li fiha s-sustanzi attivi sofosbuvir u velpatasvir li jingħataw f'formulazzjoni ta' granijiet. Epclusa jingħataw biex jittratta infezzjoni kronika (għal żmien twil) bil-virus tal-epatite C fl-adulti u t-tfal b'età minn 3 snin 'il fuq.

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Epclusa

Tihux Epclusa

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

➔ Jekk dan japplika għalik, **tihux Epclusa u għid lit-tabib tiegħek immedjament.**

- **Jekk bħalissa qed tiehu kwalunkwe wahda mill-medicini li ġejjin:**
 - **rifampicin** u **rifabutin** (antibijotiċi li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulożi);
 - **St. John's wort** (medicina li ġejja mill-ħxejjex li tintuża għat-trattament tad-depressjoni);
 - **carbamazepine**, **phenobarbital** u **phenytoin** (medicini li jintużaw għat-trattament ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek jekk int:

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

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

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

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk bħalissa qed tiehu, jew fl-aħħar xhur ħadt kwalunkwe medicina għal problemi tal-qalb u jekk matul it-trattament tesperjenza:

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

Testijiet tad-demmm

It-tabib tiegħek se jittestja d-demmm tiegħek qabel, matul u wara t-trattament b'Epclusa. Dan isir biex:

- It-tabib tiegħek ikun jista' jiddeċiedi jekk għandekx tiehu Epclusa u għal kemm żmien;
- It-tabib tiegħek ikun jista' jikkonferma li t-trattament ikun ħadem u li inti ma jkunx fadallek virus tal-epatite Ċ.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt l-età ta' 3 snin. L-użu ta' Epclusa f'pazjenti taħt l-età ta' 3 snin ma ġiex studjat.

Medicini ohra u Epclusa

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra.

Warfarin u medicini ohra simili msejha antagonisti tal-vitamina K jintużaw 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.

Il-funzjoni tal-fwied tiegħek tista' tinbidel bit-trattament tal-epatite Ċ u għalhekk tista' taffettwa medicini ohra (eż. medicini użati biex irazznu s-sistema immuni tiegħek, eċċ.). Wara li tibda Epclusa, it-tabib tiegħek jista' jkollu b'zonn jimmonitorja mill-qrib dawn il-medicini l-ohra li qed tiehu u jagħmel aġġustamenti.

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

Xi mediċini m'għandhomx jingħataw ma' Epclusa.

- **M'għandek tiegħu mal-ebda mediċina oħra li fiha sofosbuvir, wahda mis-sustanzi attivi f'Epclusa.**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti qed tiegħu kwalunkwe mediċina minn dawn ta' hawn taħt:

- **amiodarone**, użat biex jittratta rata ta' taħbit tal-qalb irregolari;
- **rifapentine** (antibijotiku li jintuża għat-trattament ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulożi);
- **oxcarbazepine** (mediċina li tintuża għat-trattament ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
- **tenofovir disoproxil fumarate** jew kwalunkwe mediċina li fiha tenofovir disoproxil fumarate, użata biex tittratta infezzjoni tal-HIV u epatite B kronika;
- **efavirenz** użat biex jittratta infezzjoni tal-HIV;
- **digoxin** użat biex jittratta kundizzjonijiet tal-qalb;
- **dabigatran** użat biex iraqqaq id-demem;
- **modafinil** użat biex jittratta disturbi tal-irqad;
- **rosuvastatin** jew **statins oħra** użati biex jittrattaw il-kolesterol għoli.

Meta tiegħu Epclusa ma' kwalunkwe wahda minn dawn ta' hawn fuq, dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu sew, jew jagħmel xi effetti sekondarji aktar gravi. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħtik mediċina differenti jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-mediċina li qed tiegħu. Din il-bidla tista' tkun għal Epclusa jew xi mediċina oħra li tkun qed tiegħu.

- **Ikseb parir mingħand tabib jew spizjar** jekk tiegħu mediċini użati biex jittrattaw **ulċeri fl-istonku, ħruq ta' stonku jew rifluss tal-aċidu** għax jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' velpatasvir fid-demem tiegħek. Dawn il-mediċini jinkludu:
 - antaċidi (bħal aluminium/magnesium hydroxide jew calcium carbonate). Dawn għandhom jittiegħdu mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4 sigħat wara Epclusa;
 - inibituri tal-pompa tal-protoni (bħal omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole). Epclusa għandu jittiehed mal-ikel 4 sigħat qabel ma tuża inibitur tal-pompa tal-protoni.
 - antagonist tar-riċetturi H₂ (bħal famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine). Jekk tehtieg dozi għoljin ta' dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina differenti minflok jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-mediċina li qed tiegħu.

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

Tqala u kontraċezzjoni

L-effetti ta' Epclusa matul it-tqala mhumx magħrufin. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Epclusa kultant jintuża flimkien ma' ribavirin. Ribavirin jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek. Għalhekk hu importanti ħafna li inti (jew is-sieħba tiegħek) ma toħroġx tqila matul dan it-trattament jew għal perjodu ta' żmien wara li tlesti t-trattament. Hu importanti ħafna 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 u għas-sieħeb tiegħek.

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Epclusa ma ghandux jaffettwa l-hila tieghek li ssuq jew li thaddem ghodda jew magni.

Epclusa granijiet fih lactose

Jekk it-tabib qallek li ghandek intolleranza ghal certi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Epclusa granijiet fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull qartas, jigifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Epclusa

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

Doza rakkomandata

Epclusa ghandu jittiehed skont il-parir tat-tabib tieghek. It-tabib tieghek ser jghidlek ghal kemm ghandek tiehu Epclusa u kemm il-qartas ghandek tiehu.

Id-doza rakkomandata hija **l-kontenut kollu tal-qartas/qartas, mehud darba kuljum** mal-ikel jew minghajr ikel.

Ghoti ta' Epclusa granijiet mal-ikel biex wiehed ikun jista' jibla' b'mod aktar facli:

1. Zomm il-qartas bil-linja tal-qtugh fuq
2. Hawwad il-qartas bil-galbu biex il-kontenut jinzel fil-qiegh
3. Iftah il-qartas billi ccarrat tul il-linja tal-qtugh, jew uza imqass biex taqta' mal-linja
4. B'attenzjoni ferra' l-kontenut kollu tal-qartas fuq kuccarina wahda jew aktar ta' ikel artab mhux aciduz bhal gulepp ta-cikkulata jew gelat f'temperatura ambjentali jew aktar baxxa. **Tużax** ikel ibbażat fuq il-frott bhal zalza tat-tuffieħ jew sorbett ghax dawn huma acidużi
5. Ara li ma jifdalx granijiet fil-qartas
6. Hu l-granijiet kollha fi żmien 15-il minuta minn xhin thallat bil-galbu mal-ikel
7. Ibla' t-tahlita ta' ikel u granijiet minghajr ma tomghod biex tevita toghma morra. Ara li l-ikel jittiekel kollu.

Ghoti ta' Epclusa granijiet minghajr ikel jew ilma jew mal-ilma, biex wiehed ikun jista' jibla' b'mod aktar facli:

1. Zomm il-qartas bil-linja tal-qtugh fuq
2. Hawwad il-qartas bil-galbu biex il-kontenut jinzel fil-qiegh
3. Iftah il-qartas billi ccarrat tul il-linja tal-qtugh, jew uza imqass biex taqta' mal-linja
4. Il-granijiet jistghu jittiehdu direttament fil-halq u jinbelghu minghajr ma tomghodhom biex tevita toghma morra jew jistghu jittiehdu ma' likwidi mhux acidużi bhall-ilma. **Tużax** meraq tal-frott, pereżempju tat-tuffieħ, tal-cranberry, tal-gheneb, tal-laring, tal-pineapple ghax dawn huma acidużi
5. Ara li ma jifdalx granijiet fil-qartas
6. Ibla' l-granijiet kollha.

Jekk qed tiehu antacidu (medicini uzati biex itaffu l-hruq ta' stonku), hu du mill-inqas 4 sigħat qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Epclusa.

Jekk qed tiehu inibitur tal-pompa tal-protoni (medicini uzati biex inaqqsu l-produzzjoni tal-acidu), hu Epclusa mal-ikel 4 sigħat qabel ma tuza inibitur tal-pompa tal-protoni.

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

- Jekk tirremetti **inqas minn 3 sghat wara** li tkun ħadt Epclusa, hu doża oħra.
- Jekk tirremetti **iktar minn 3 sghat wara** li tkun ħadt Epclusa, m'hemmx bżonn li tiehu doża oħra sakemm jasal il-ħin għad-doża skedata li jkun imiss tiegħek.

Jekk tiehu Epclusa aktar milli suppost

Jekk aċċidentament tiehu aktar mid-doża rakkomandata, għandek tikkuntattja immedjatament lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment ta' emergenza għal parir. Żomm il-qartas u l-kartuna miegħek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li ħadt.

Jekk tinsa tiehu Epclusa

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

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

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

Tiqafx tiehu Epclusa

Tiqafx tiehu din il-medicina ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Hu importanti hafna li inti ttemm il-kors sħiħ ta' trattament biex tagħti l-medicina l-aħjar ċans biex tittratta l-infezzjoni bil-virus tal-epatite C.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- rimettar (osservat f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin sa < 6 snin)

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- raxx

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma (angjoedima).

Effetti oħra li jistgħu jiġu osservati waqt it-trattament b'sofosbuvir:

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhix magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli).

- raxx sever u mifruq bi tqaxxir tal-ġilda li jista' jkun akkumpanjat minn deni, sintomi bħal tal-influenza, infafet fil-ħalq, fl-għajnejn u/jew fil-ġenitali (sindromu ta' Stevens-Johnson).

➔ **Jekk ikollok xi effett sekondarju, għid lit-tabib tiegħek.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji

direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Epclusa

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Epclusa

Is-sustanzi attivi huma sofosbuvir u velpatasvir.

- **Epclusa 150 mg/37.5 mg granijiet miksija f'qartas** fih 150 mg sofosbuvir u 37.5 mg velpatasvir.
- **Epclusa 200 mg/50 mg granijiet miksija f'qartas** fih 200 mg sofosbuvir u 50 mg velpatasvir.
- **Is-sustanzi l-oħra** huma copovidone (E1208), lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett), microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium (E468) (ara sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett), colloidal silica anidru (E551), magnesium stearate (E470b), hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), macrogol (E1521), butylated methacrylate copolymer (E1205), talc (E553b), stearic acid (E570), l-tartaric acid (E334).

Kif jidher Epclusa u l-kontenut tal-pakkett

Il-granijiet huma bojod għal off-white u jinsabu f'qartas.

Hemm disponibbli d-daqs tal-pakkett li ġej:

- kartun ta' barra li fihom 28 qartas

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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