

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Harvoni 90 mg/400 mg pilloli miksija b'rita
Harvoni 45 mg/200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Harvoni 90 mg/400 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg ledipasvir u 400 mg sofosbuvir.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 157 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u 47 mikrogramma ta' sunset yellow FCF.

Harvoni 45 mg/200 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg ledipasvir u 200 mg sofosbuvir.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 78 mg ta' lactose (bħala monoidrat).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Harvoni 90 mg/400 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, oranġjo, b'forma ta' djamant, b'daqs ta' madwar 19 mm x 10 mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "7985" fuq in-naħa l-oħra.

Harvoni 45 mg/200 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, bajda, b'forma ta' kapsula, b'daqs ta' madwar 14 mm x 7 mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u b'"HRV" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Harvoni huwa indikat għat-trattament ta' epatite C kronika (CHC - chronic hepatitis C) f'pazjenti adulti u f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Harvoni fl-adulti hi 90 mg/400 mg darba kuljum mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża rakkomandata ta' Harvoni f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar hija bbażata fuq il-piż (kif iddettaljat fit-Tabella 2) u tista' tittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Hemm disponibbli formulazzjoni ta' granijiet ta' Harvoni għat-trattament ta' infezzjoni tal-HCV kronika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar li għandhom diffikultà biex jibilgħu pilloli miksija b'rita. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Harvoni 33.75 mg/150 mg jew 45 mg/200 mg granijiet.

Tabella 1: Tul tal-kura rrakkomandat għal Harvoni u l-użu rrakkomandat ta' ribavirin mogħti fl-istess hin għal ċerti sottogruppi

Popolazzjoni ta' pazjenti (inklużi pazjenti koinfettati bl-HIV)	Kura u tul
<i>Pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar^a b'CHC tal-ġenotip 1, 4, 5 jew 6</i>	
Pazjenti mingħajr ċirrozi	Harvoni għal 12-il ġimgħa. - Harvoni għal 8 ġimgħat jistgħu jiġu kkunsidrati f'pazjenti infettati ta' ġenotip 1 li ma rċievewx kura fil-passat (ara sezzjoni 5.1, studju ION-3).
Pazjenti b'ċirrozi kumpensata	Harvoni + ribavirin ^{b,c} għal 12-il ġimgħa jew Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 24 ġimgħa. - Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 12-il ġimgħa jistgħu jiġu kkunsidrati għal pazjenti li huma kkunsidrati li huma f'riskju baxx ta' progressjoni tal-marda klinika u li jkollhom għażliet ta' kura sussegwenti mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).
Pazjenti wara li jkollhom trapjant tal-fwied mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kumpensata	Harvoni + ribavirin ^{b,c} għal 12-il ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). - Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 12-il ġimgħa (f'pazjenti mingħajr ċirrozi) jew 24 ġimgħa (f'pazjenti b'ċirrozi) jistgħu jiġu kkunsidrati għal pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal, jew intolleranti għal ribavirin.
Pazjenti b'ċirrozi dikumpensata, irrispettivament mill-istat tat-trapjant	Harvoni + ribavirin ^d għal 12-il ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). - Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 24 ġimgħa jista' jiġi kkunsidrat għal pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal, jew intolleranti għal ribavirin.
<i>Pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar^a b'CHC tal-ġenotip 3</i>	
Pazjenti b'ċirrozi kumpensata u/jew li ma ħadmitx fuqhom kura fil-passat	Harvoni + ribavirin ^b għal 24 ġimgħa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

a Ara t-Tabella 2 għal rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ta' Harvoni bbażati fuq il-piż għal pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar.

b Adulti: ribavirin ibbażat fuq il-piż (< 75 kg = 1,000 mg u ≥ 75 kg = 1,200 mg), mogħti mill-halq f'żewġ dożi maqsumin mal-ikel.

c Pazjenti pedjatriċi: għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ta' ribavirin ara t-Tabella 4 hawn taht.

d Għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ta' ribavirin f'pazjenti adulti b'ċirrozi dikumpensata, ara t-Tabella 3 hawn taht.

Tabella 2: Dożaġġ għal pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar li jużaw Harvoni Pilloli*

Piż tal-Ġisem (kg)	Dożaġġ ta' Harvoni Pilloli	Ledipasvir/Sofosbuvir Doża ta' Kuljum
≥ 35	pillola waħda ta' 90 mg/400 mg darba kuljum jew żewġ pilloli ta' 45 mg/200 mg darba kuljum	90 mg/400 mg/jum
17 sa < 35	pillola waħda ta' 45 mg/200 mg darba kuljum	45 mg/200 mg/jum

* Harvoni huwa disponibbli wkoll bħala granijiet għall-użu f'pazjenti pedjatriċi b'CHC li għandhom 3 snin u aktar (ara sezzjoni 5.1). Pazjenti li jiżnu < 17-il kg mhumiex rakkomandati biex jiehdu l-pilloli. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Harvoni 33.75 mg/150 mg jew 45 mg/200 mg granijiet.

Tabella 3: Gwida għal dożaġġ ta' ribavirin meta jinghata flimkien ma' Harvoni lill-pazjenti adulti b'ċirrozi dikompensata

Pazjent	Doża ta' ribavirin*
Ċirrozi Child-Pugh-Turcotte (CPT) Klassi B qabel it-trapjant	1,000 mg kuljum għall-pazjenti ta' < 75 kg u 1,200 mg għal daww li jiżnu ≥ 75 kg
Ċirrozi CPT Klassi C qabel it-trapjant Ċirrozi CPT Klassi B jew C wara t-trapjant	Doża tal-bidu ta' 600 mg, li tista' tiġi ttitrata sa massimu ta' 1,000/1,200 mg (1,000 mg għall-pazjenti li jiżnu < 75 kg u 1,200 mg għall-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

* Jekk doża aktar normalizzata ta' ribavirin (skont il-piż u l-funzjoni renali) ma tkunx tista' tintlaħaq minhabba raġunijiet ta' tollerabilità, għandhom jiġu kkunsidrati 24 ġimgħa ta' Harvoni + ribavirin sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' rikaduta.

Għal adulti meta ribavirin jiżdied ma' Harvoni, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin.

F'pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar, huwa rakkomandat id-dożaġġ ta' ribavirin li ġej fejn ribavirin ikun maqsum f'żewġ dożi ta' kuljum u jinghata mal-ikel:

Tabella 4: Gwida għal dożaġġ ta' ribavirin meta jinghata flimkien ma' Harvoni lil pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar

Piż tal-ġisem kg	Doża ta' Ribavirin*
< 47	15-il mg/kg/jum
47-49	600 mg/jum
50-65	800 mg/jum
66-74	1,000 mg/jum
> jew = 75	1,200 mg/jum

* Id-dożaġġ ta' kuljum ta' ribavirin huwa bbażat fuq il-piż u mogħti mill-halq f'żewġ dożi maqsumin mal-ikel.

Tibdil fid-doża ta' ribavirin f'adulti li jiehdu 1,000-1,200 mg kuljum

Jekk Harvoni jintuża flimkien ma' ribavirin u jekk pazjent ikollu reazzjoni avversa serja potenzjalment relatata ma' ribavirin, id-doża ta' ribavirin għandha tiġi mibdula jew titwaqqaf, jekk ikun xieraq, sakemm ir-reazzjoni avversa tbatti jew tonqos fis-severità. Tabella 5 tipprovdi linji gwida għal tibdil fid-doża u l-waqfien tad-doża abbażi tal-koncentrazzjoni tal-emoglobina u l-istat kardijaku tal-pazjent.

Tabella 5: Linja gwida għal tibdil fid-doża ta' ribavirin għall-ghoti flimkien ma' Harvoni fl-adulti

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

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

Popolazzjoni pedjatrika b'età ta' < 3 snin

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Harvoni f'pazjenti pedjatriki b'età ta' < 3 snin ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Doża maqbuża

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk isehh rimettar sa 5 sigħat mid-dożaġġ, għandha tittiehed pillola addizzjonali. Jekk rimettar isehh iktar minn 5 sigħat wara d-dożaġġ, ma tkun meħtieġa l-ebda doża addizzjonali (ara sezzjoni 5.1).

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-rata tal-filtrazzjoni glomerulari [eGFR - estimated glomerular filtration rate] ta' < 30 mL/min/1.73 m²) u b'mard tal-kliewi li jinsab fl-aħħar stadju (ESRD - end stage renal disease) li jkunu jeħtieġu d-dijaliżi. Harvoni jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjoni 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Harvoni mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-fwied (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klassi A, B jew C) (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ledipasvir/sofosbuvir ġew determinati f'pazjenti b'ċirrozi dikompensata (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibilgħu l-pillola shiħa/il-pilloli shah ma' jew mingħajr ikel. Minhabba t-toghma morra, huwa rakkomandat li l-pilloli miksi jin b'rita ma jintmagħdux jew ma jitfarrkux (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Għoti flimkien ma' rosuvastatin (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ma' indutturi qawwija ta' P-gp

Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' P-glikoproteina (P-gp) fl-imsaren (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin u St. John's wort). L-għoti flimkien se jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' ledipasvir u sofosbuvir fil-plasma u jista' jirriżulta f'telf fl-effikaċja ta' Harvoni (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

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

Attività speċifika tal-ġenotip

Dwar korsijiet rakkomandati b'ġenotipi tal-HCV differenti, ara sezzjoni 4.2. Dwar attività viroloġika u klinika speċifika għall-ġenotip, ara sezzjoni 5.1.

Id-data klinika biex tappoġġa l-użu ta' Harvoni f'adulti infettati bil-ġenotip 3 tal-HCV hija limitata (ara sezzjoni 5.1). L-effikaċja relattiva ta' kors ta' 12-il ġimgħa li jikkonsisti minn ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, imqabbel ma' kors ta' 24 ġimgħa ta' sofosbuvir + ribavirin ma ġietx investigata. Perjodu konservattiv ta' 24 ġimgħa ta' terapija hu rakkomandat fil-pazjenti kollha b'ġenotip 3 li ħadu l-kura qabel u dawk b'ġenotip 3 li qatt ma rċiew kura fil-passat li għandhom ċirrozi (ara sezzjoni 4.2). F'infezzjoni bil-ġenotip 3, l-użu ta' Harvoni (dejjem flimkien ma' ribavirin) għandu jitqies biss għal pazjenti li huma kkunsidrati li huma f'riskju għoli ta' progressjoni tal-marda klinika u li ma jkollhomx għażliet ta' kura alternattivi.

Id-data klinika biex tappoġġa l-użu ta' Harvoni f'adulti infettati bil-ġenotip 2 u 6 tal-HCV hija limitata (ara sezzjoni 5.1).

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 seħħet fi żmien sigħat sa jiem, iżda każijiet b'ħin itwal għall-bidu ġew osservati l-biċċa l-kbira sa ġimgħtejn wara l-bidu tat-trattament għal HCV.

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

Jekk tinhass il-ħtieġa ta' użu konkomitanti ta' amiodarone, huwa rrakkomandat li għall-ewwel 48 siegħa wara l-għoti flimkien, il-pazjenti jsirilhom monitoraġġ tal-qalb waqt li jinżammu l-isptar, wara dan għandu jsir monitoraġġ tar-rata tal-qalb kuljum waqt visti l-outpatient jew monitoraġġ mill-pazjent innifsu matul tal-inqas l-ewwel ġimgħtejn 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 Harvoni.

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

Użu f'pazjenti dijabetiċi

Pazjenti dijabetiċi jista' jkollhom kontroll aħjar tal-glucose, li potenzjalment iwassal għal ipoglicemija sintomatika, wara li jinbada trattament għall-HCV bi trattament antivirali li jaġixxi b'mod dirett. Il-livelli tal-glucose ta' pazjenti dijabetiċi li jibdew terapija antivirali li taġixxi b'mod dirett għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, b'mod partikolari fl-ewwel 3 xhur, u l-medikazzjoni diabetika tagħhom għandha tiġi mmodifikata meta jkun meħtieġ. It-tabib responsabbli għall-kura diabetika tal-pazjent għandu jiġi infurmat meta tinbada terapija antivirali li taġixxi b'mod dirett.

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

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

Kura ta' pazjenti b'espożizzjoni minn qabel għal antivirali kontra HCV li jaġixxu b'mod dirett

F'pazjenti li ma ħadmitx fuqhom kura b'ledipasvir/sofosbuvir, l-għażla ta' mutazzjonijiet ta' reżistenza għal NS5A li jnaqqsu sostanzjalment is-suxxettibilità għal ledipasvir hija osservata fil-maġġoranza tal-każijiet (ara sezzjoni 5.1). *Data* limitata tindika li dawn il-mutazzjonijiet NS5A ma jerġghux lura għan-normal waqt segwitu fit-tul. Bħalissa m'hemmx *data* li tappoġġja l-effettività ta' kura mill-ġdid ta' pazjenti li ma ħadimx fuqhom ledipasvir/sofosbuvir b'kors sussegwenti li jkun fih inibitur ta' NS5A. Bl-istess mod, bħalissa m'hemmx *data* li tappoġġja l-effettività ta' inibituri tal-protease NS3/4A f'pazjenti li fil-passat ma ħadmitx fuqhom terapija li kienet tinkludi inibitur tal-protease NS3/4A. Għalhekk pazjenti bħal dawn jistgħu jkunu dipendenti fuq klassijiet oħra ta' prodotti mediċinali għat-tneħħija ta' infezzjoni b'HCV. Konsegwentement, għandha tingħata konsiderazzjoni għal kura aktar fit-tul lil pazjenti b'għażliet ta' kura sussegwenti mill-ġdid incerti.

Indeboliment tal-kliewi

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m²) u ESRD li kienu jeħtieġu emodijalisi. Harvoni jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2). Meta Harvoni jintuża flimkien ma' ribavirin, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin għal pazjenti b'eliminazzjoni tal-kreatinina (CrCl) < 50 mL/min (ara sezzjoni 5.2).

Adulti b'ċirrozi dikompensata u/jew li jkunu qegħdin jistennew trapjant tal-fwied jew wara trapjant tal-fwied

L-effikaċja ta' ledipasvir/sofosbuvir f'pazjenti infettati bil-ġenotip 5 jew ġenotip 6 tal-HCV b'ċirrozi dikompensata u/jew li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied jew wara t-trapjant tal-fwied, ma ġietx investigata. Il-kura b'Harvoni għandha tiġi ggwidata minn evalwazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali għall-pazjent individwali.

L-użu ma' indutturi moderati ta' P-gp

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

L-użu ma' ċerti korsijiet antiretrovirali tal-HIV

Harvoni ntweri li jżid l-esponiment għal tenofovir, speċjalment meta użat flimkien ma' kors tal-HIV li fih tenofovir disoproxil fumarate u enhancer farmakokinetiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambjent ta' Harvoni u enhancer farmakokinetiku ma' gietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-ġħoti flimkien ta' Harvoni 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 partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li jirċievu Harvoni 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.

L-użu ma' inibituri ta' HMG-CoA reductase

L-ġħoti flimkien ta' Harvoni u inibituri ta' HMG-CoA reductase (statins) jista' jżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni tal-istatin, li żżid ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijoloži (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjoni pedjatrika

Harvoni mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' < 3 snin, għax is-sigurtà u l-effikaċja ma' ġewx determinati f'din il-popolazzjoni.

Eċċipjenti

Harvoni fih is-sustanza koloranti azo sunset yellow FCF (E110), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi. Fih ukoll lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew għandhom problemi biex jassorbu l-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

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

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

Minhabba li Harvoni fih ledipasvir u sofosbuvir, kwalunkwe interazzjoni li giet identifikata ma' dawn is-sustanzi attivi individwalment tista' sseħh b'Harvoni.

Potenzjal għal Harvoni li jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn

Ledipasvir huwa inibitur *in vitro* tat-trasportatur tal-mediċina P-gp u tal-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP – breast cancer resistance protein) u jista' jżid l-assorbiment mill-imsaren ta' sottotrati mogħtija fl-istess ħin għal dawn it-trasportaturi.

Potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw Harvoni

Ledipasvir u sofosbuvir huma sottotrati ta' trasportatur tal-mediċina P-gp u BCRP filwaqt li GS-331007 mhuwiex.

Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' P-gp (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin u St. John's wort) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' ledipasvir u sofosbuvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' ledipasvir/sofosbuvir u għalhekk huma kontraindikati ma' Harvoni (ara sezzjoni 4.3). Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati ta' P-gp fl-imsaren (eż. oxcarbazepine) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' ledipasvir u

sofosbuvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Harvoni. L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali bħal dawn mhuwiex rakkomandat ma' Harvoni (ara sezzjoni 4.4). L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu P-gp u/jew BCRP jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' ledipasvir u sofosbuvir fil-plażma mingħajr ma jżid il-konċentrazzjoni ta' GS-331007 fil-plażma; Harvoni jista' jingħata flimkien ma' P-gp u/jew ma' inibituri ta' BCRP. Mhumix mistennija interazzjonijiet tal-prodott mediċinali ma' ledipasvir/sofosbuvir li huma klinikament sinifikanti medjati minn enzimi CYP450 jew UGT1A1.

Pazjenti kkurati b'antagonisti tal-vitamina K

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

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

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

Interazzjonijiet bejn Harvoni u prodotti mediċinali oħrajn

It-Tabella 6 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' “↔”, estiża 'l fuq “↑”, jew estiża 'l isfel “↓” tal-limiti determinati minn qabel tal-ekwivalenza). L-interazzjonijiet tal-prodott mediċinali deskritti huma bbażati fuq studji mwettqa b'ledipasvir/sofosbuvir jew ledipasvir u sofosbuvir bħala sustanzi individwali, jew huma interazzjonijiet imbassra tal-prodott mediċinali li jistgħu jseħħu b'ledipasvir/sofosbuvir. It-tabella ma tinkludix kollox.

Tabella 6: Interazzjonijiet bejn Harvoni u prodotti mediċinali oħrajn

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
<i>AĠENTI LI JNAQQSU L-ACIDI</i>		
		Is-solubilità ta' ledipasvir tonqos hekk kif il-pH jiżdied. Prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastriku huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' ledipasvir.
<i>Antaċidi</i>		
eż. Aluminium jew magnesium hydroxide; calcium carbonate	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Żieda fil-pH gastriku)	Huwa rakkomandat li l-ghoti ta' antaċidu u Harvoni jiġi separat b'4 sigħat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
Antagonisti tar-riċetturi H ₂		
Famotidine (40 mg doża waħda)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^c / sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^{c, d} Famotidine ddożat fl-istess ħin ma' Harvoni ^d Cimetidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.80 (0.69, 0.93) ↔ AUC 0.89 (0.76, 1.06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1.15 (0.88, 1.50) ↔ AUC 1.11 (1.00, 1.24) GS-331007 ↔ C _{max} 1.06 (0.97, 1.14) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.11) (Żieda fil-pH gastriku)	Antagonisti tar-riċetturi H ₂ jistgħu jingħataw fl-istess ħin ma' jew f'ħinijiet differenti minn daww ta' Harvoni f' doża li ma taqbiżx doži komparabbli ma' famotidine 40 mg darbtejn kuljum.
Famotidine (40 mg doża waħda)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^c / sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^{c, d} Famotidine ddożat 12-il siegħa qabel Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.83 (0.69, 1.00) ↔ AUC 0.98 (0.80, 1.20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.00 (0.76, 1.32) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.10) GS-331007 ↔ C _{max} 1.13 (1.07, 1.20) ↔ AUC 1.06 (1.01, 1.12) (Żieda fil-pH gastriku)	
Inibituri tal-pompa tal-protoni		
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^c / sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^c Omeprazole ddożat fl-istess ħin ma' Harvoni Lansoprazole ^e Rabeprazole ^e Pantoprazole ^e Esomeprazole ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.89 (0.61, 1.30) ↓ AUC 0.96 (0.66, 1.39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.12 (0.88, 1.42) ↔ AUC 1.00 (0.80, 1.25) GS-331007 ↔ C _{max} 1.14 (1.01, 1.29) ↔ AUC 1.03 (0.96, 1.12) (Żieda fil-pH gastriku)	Doži ta' inibituri tal-pompa tal-protoni komparabbli ma' omeprazole 20 mg jistgħu jingħataw fl-istess ħin ma' Harvoni. Inibituri tal-pompa tal-protoni ma għandhomx jittiehdu qabel Harvoni.
ANTIARRITMIĊI		
Amiodarone	L-effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' amiodarone, sofosbuvir u ledipasvir 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' Harvoni (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
Digoxin	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' digoxin jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' digoxin. Jehtieg li tingħata kawtela u huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' digoxin meta jingħata fl-istess hin ma' Harvoni.
ANTI-KOAGULANTI		
Dabigatran etexilate	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inibizzjoni ta' P-gp)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku, u li wiehed ifittex għal sinjali ta' fsada u anemija, meta dabigatran etexilate jingħata fl-istess hin ma' Harvoni. Test tal-koagulazzjoni jgħin sabiex jidentifika pazjenti b'riskju miżjud ta' fsada dovut għal espożizzjoni miżjuda għal dabigatran.
Antagonisti tal-vitamina K	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR bl-antagonisiti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'Harvoni.
MEDIĊINI ANTIKONVULŻIVI		
Phenytoin Phenobarbital	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikata ma' phenobarbital u phenytoin (ara sezzjoni 4.3).
Carbamazepine	L-interazzjoni ma gietx studjata <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir <i>Osservata:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.52 (0.43, 0.62) ↓ AUC 0.52 (0.46, 0.59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1.04 (0.97, 1.11) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.04) C _{min} (NA) (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikata ma' carbamazepine (ara sezzjoni 4.3).
Oxcarbazepine	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' oxcarbazepine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' ledipasvir u sofosbuvir, u dan iwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Harvoni. Għoti flimkien bħal dan mhuwiex rrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
ANTIMIKOBATTERJALI		
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^d	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Osservata:</i> Ledipasvir ↓ C_{max} 0.65 (0.56, 0.76) ↓ AUC 0.41 (0.36, 0.48) (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikat ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.3).
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^d	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Osservata:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) GS-331007 ↔ C_{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) (Induzzjoni ta' P-gp)	
Rifabutin	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir <i>Osservata:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.64 (0.53, 0.77) ↓ AUC 0.76 (0.63, 0.91) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1.15 (1.03, 1.27) ↔ AUC 1.03 (0.95, 1.12) C_{min} (NA) (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikat ma' rifabutin (ara sezzjoni 4.3).
Rifapentine	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' rifapentine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' ledipasvir u sofosbuvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Harvoni. Għoti flimkien bħal dan mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
<i>SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI</i>		
Midazolam (2.5 mg doża waħda)/ ledipasvir (90 mg doża waħda)	<i>Osservata:</i> Midazolam ↔ C _{max} 1.07 (1.00, 1.14) ↔ AUC 0.99 (0.95, 1.04) (Inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew midazolam mhu meħtieġ.
Ledipasvir (90 mg darba kuljum)	Midazolam ↔ C _{max} 0.95 (0.87, 1.04) ↔ AUC 0.89 (0.84, 0.95) (Induzzjoni ta' CYP3A)	
	<i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	
<i>MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITORI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE</i>		
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C _{max} 0.87 (0.79, 0.97) ↔ AUC 0.90 (0.84, 0.96) ↔ C _{min} 0.91 (0.83, 0.99) Emtricitabine ↔ C _{max} 1.08 (0.97, 1.21) ↔ AUC 1.05 (0.98, 1.11) ↔ C _{min} 1.04 (0.98, 1.11) Tenofovir ↑ C _{max} 1.79 (1.56, 2.04) ↑ AUC 1.98 (1.77, 2.23) ↑ C _{min} 2.63 (2.32, 2.97) Ledipasvir ↓ C _{max} 0.66 (0.59, 0.75) ↓ AUC 0.66 (0.59, 0.75) ↓ C _{min} 0.66 (0.57, 0.76) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.94 (0.81, 1.10) GS-331007 ↔ C _{max} 0.86 (0.76, 0.96) ↔ AUC 0.90 (0.83, 0.97) ↔ C _{min} 1.07 (1.02, 1.13)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 25 mg/ 300 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^{c, d}	Emtricitabine ↔ C_{max} 1.02 (0.98, 1.06) ↔ AUC 1.05 (1.02, 1.08) ↔ C_{min} 1.06 (0.97, 1.15) Rilpivirine ↔ C_{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 1.02 (0.94, 1.11) ↔ C_{min} 1.12 (1.03, 1.21) Tenofovir ↔ C_{max} 1.32 (1.25, 1.39) ↑ AUC 1.40 (1.31, 1.50) ↑ C_{min} 1.91 (1.74, 2.10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.01 (0.95, 1.07) ↔ AUC 1.08 (1.02, 1.15) ↔ C_{min} 1.16 (1.08, 1.25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.05 (0.93, 1.20) ↔ AUC 1.10 (1.01, 1.21) GS-331007 ↔ C_{max} 1.06 (1.01, 1.11) ↔ AUC 1.15 (1.11, 1.19) ↔ C_{min} 1.18 (1.13, 1.24)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate.
Abacavir/ lamivudine (600 mg/ 300 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^{c, d}	Abacavir ↔ C_{max} 0.92 (0.87, 0.97) ↔ AUC 0.90 (0.85, 0.94) Lamivudine ↔ C_{max} 0.93 (0.87, 1.00) ↔ AUC 0.94 (0.90, 0.98) ↔ C_{min} 1.12 (1.05, 1.20) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.10 (1.01, 1.19) ↔ AUC 1.18 (1.10, 1.28) ↔ C_{min} 1.26 (1.17, 1.36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.08 (0.85, 1.35) ↔ AUC 1.21 (1.09, 1.35) GS-331007 ↔ C_{max} 1.00 (0.94, 1.07) ↔ AUC 1.05 (1.01, 1.09) ↔ C_{min} 1.08 (1.01, 1.14)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew abacavir/ lamivudine.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TAL-PROTEASE TAL-HIV		
Atazanavir imsaħħaħ b'ritonavir (300 mg/ 100 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^{c, d}	Atazanavir ↔ C_{max} 1.07 (1.00, 1.15) ↔ AUC 1.33 (1.25, 1.42) ↑ C_{min} 1.75 (1.58, 1.93) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.98 (1.78, 2.20) ↑ AUC 2.13 (1.89, 2.40) ↑ C_{min} 2.36 (2.08, 2.67) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0.96 (0.88, 1.05) ↔ AUC 1.08 (1.02, 1.15) GS-331007 ↔ C_{max} 1.13 (1.08, 1.19) ↔ AUC 1.23 (1.18, 1.29) ↔ C_{min} 1.28 (1.21, 1.36)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew atazanavir (imsaħħaħ b'ritonavir). Għall-kombinazzjoni ta' tenofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, jekk jogħġbok ara hawn taħt.
Atazanavir imsaħħaħ b'ritonavir (300 mg/ 100 mg darba kuljum) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^{c, d} Iddożat fl-istess ħin ^f	Atazanavir ↔ C_{max} 1.07 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.27 (1.18, 1.37) ↑ C_{min} 1.63 (1.45, 1.84) Ritonavir ↔ C_{max} 0.86 (0.79, 0.93) ↔ AUC 0.97 (0.89, 1.05) ↑ C_{min} 1.45 (1.27, 1.64) Emtricitabine ↔ C_{max} 0.98 (0.94, 1.02) ↔ AUC 1.00 (0.97, 1.04) ↔ C_{min} 1.04 (0.96, 1.12) Tenofovir ↑ C_{max} 1.47 (1.37, 1.58) ↔ AUC 1.35 (1.29, 1.42) ↑ C_{min} 1.47 (1.38, 1.57) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.68 (1.54, 1.84) ↑ AUC 1.96 (1.74, 2.21) ↑ C_{min} 2.18 (1.91, 2.50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.01 (0.88, 1.15) ↔ AUC 1.11 (1.02, 1.21) GS-331007 ↔ C_{max} 1.17 (1.12, 1.23) ↔ AUC 1.31 (1.25, 1.36) ↑ C_{min} 1.42 (1.34, 1.49)	Meta mogħti ma' tenofovir disoproxil fumarate użat flimkien ma' atazanavir/ritonavir, Harvoni žied il-konċentrazzjoni ta' tenofovir. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambjent ta' Harvoni u enhancer farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) ma' gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela b'monitoraġġ renali frekwenti, jekk alternattivi oħrajn ma' jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4). Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir jiżiedu wkoll, b'riskju ta' žieda fil-livelli tal-bilirubina/icterus. Dak ir-riskju jerga' hu oghla jekk ribavirin jintuża bħala parti mill-kura għal HCV.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
Darunavir imsaħħaħ b'ritonavir (800 mg/ 100 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^d	Darunavir ↔ C_{max} 1.02 (0.88, 1.19) ↔ AUC 0.96 (0.84, 1.11) ↔ C_{min} 0.97 (0.86, 1.10) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.45 (1.34, 1.56) ↑ AUC 1.39 (1.28, 1.49) ↑ C_{min} 1.39 (1.29, 1.51)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew darunavir (imsaħħaħ b'ritonavir). Għall-kombinazzjoni ta' tenofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, jekk joghġbok ara hawn taht.
Darunavir imsaħħaħ b'ritonavir (800 mg/ 100 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum)	Darunavir ↔ C_{max} 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) GS-331007 ↔ C_{max} 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30)	
Darunavir imsaħħaħ b'ritonavir (800 mg/ 100 mg darba kuljum) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum)^{e/} sofosbuvir (400 mg darba kuljum)^{c, d} Iddożat fl-istess hin^f	Darunavir ↔ C_{max} 1.01 (0.96, 1.06) ↔ AUC 1.04 (0.99, 1.08) ↔ C_{min} 1.08 (0.98, 1.20) Ritonavir ↔ C_{max} 1.17 (1.01, 1.35) ↔ AUC 1.25 (1.15, 1.36) ↑ C_{min} 1.48 (1.34, 1.63) Emtricitabine ↔ C_{max} 1.02 (0.96, 1.08) ↔ AUC 1.04 (1.00, 1.08) ↔ C_{min} 1.03 (0.97, 1.10) Tenofovir ↑ C_{max} 1.64 (1.54, 1.74) ↑ AUC 1.50 (1.42, 1.59) ↑ C_{min} 1.59 (1.49, 1.70) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.11 (0.99, 1.24) ↔ AUC 1.12 (1.00, 1.25) ↔ C_{min} 1.17 (1.04, 1.31) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.63 (0.52, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.65, 0.82) GS-331007 ↔ C_{max} 1.10 (1.04, 1.16) ↔ AUC 1.20 (1.16, 1.24) ↔ C_{min} 1.26 (1.20, 1.32)	Meta mogħti ma' darunavir/ritonavir użat flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate, Harvoni żied il-konċentrazzjoni ta' tenofovir. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambjent ta' Harvoni u enhancer farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) ma' gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela b'monitoraġġ renali frekwenti, jekk alternattivi oħrajn ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
Lopinavir imsaħħaħ b'ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Meta mogħti ma' lopinavir/ritonavir użat flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate, Harvoni huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' tenofovir. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambjent ta' Harvoni u enhancer farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) ma' gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela b'monitoraġġ renali frekwenti, jekk alternattivi oħrajn ma' jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).
Tipranavir imsaħħaħ b'ritonavir	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' tipranavir (imsaħħaħ b'ritonavir) hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' ledipasvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Harvoni. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITORI TA' INTEGRASE		
Raltegravir (400 mg darbtejn kuljum)/ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0.82 (0.66, 1.02) ↔ AUC 0.85 (0.70, 1.02) ↑ C _{min} 1.15 (0.90, 1.46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0.92 (0.85, 1.00) ↔ AUC 0.91 (0.84, 1.00) ↔ C _{min} 0.89 (0.81, 0.98)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew raltegravir.
Raltegravir (400 mg darbtejn kuljum)/sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C _{min} 0.95 (0.81, 1.12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) GS-331007 ↔ C _{max} 1.09 (0.99, 1.19) ↔ AUC 1.02 (0.97, 1.08)	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^c	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir <i>Osservata:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0.88 (0.82, 0.95) ↔ AUC 1.02 (0.95, 1.09) ↑ C_{min} 1.36 (1.23, 1.49) Cobicistat ↔ C_{max} 1.25 (1.18, 1.32) ↑ AUC 1.59 (1.49, 1.70) ↑ C_{min} 4.25 (3.47, 5.22) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.63 (1.51, 1.75) ↑ AUC 1.78 (1.64, 1.94) ↑ C_{min} 1.91 (1.76, 2.08) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1.33 (1.14, 1.56) ↑ AUC 1.36 (1.21, 1.52) GS-331007 ↑ C_{max} 1.33 (1.22, 1.44) ↑ AUC 1.44 (1.41, 1.48) ↑ C_{min} 1.53 (1.47, 1.59)	Meta mogħti ma' elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate, Harvoni huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' tenofovir. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambjent ta' Harvoni u enhancer farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela b'monitoraġġ renali frekwenti, jekk alternattivi oħrajn ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).
Dolutegravir	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża.
SUPPLIMENTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX		
St. John's wort	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikat ma' St. John's wort (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
INIBITURI TA' HMG-CoA REDUCTASE		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Inibizzjoni ta' trasportaturi tal-mediċina OATP u BCRP)	L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' rosuvastatin jista' jżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' rosuvastatin (żieda ta' diversi drabi fl-AUC) li hija assoċjata ma' riskju miżjud ta' mijopatija, inkluż rabdomijoloži. L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' rosuvastatin hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' pravastatin jista' jżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' pravastatin li hija assoċjata mar-riskju miżjud ta' mijopatija. F'dawn il-pazjenti huwa rrakkomandat kontroll kliniku u biokimiku u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.4).
Statins oħrajn	<i>Mistennija:</i> ↑ Statins	Interazzjonijiet ma' inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ma' jistgħux jiġu esklużi. Meta jingħataw flimkien ma' Harvoni, għandha tiġi kkunsidrata doża mnaqqsa ta' statins u għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi tal-istatins (ara sezzjoni 4.4).
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methadone	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Ledipasvir	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew methadone.
Methadone (Terapija ta' manteniment b'methadone [30 sa 130 mg/kuljum])/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	R-methadone ↔ C _{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C _{min} 0.94 (0.77, 1.14) S-methadone ↔ C _{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C _{min} 0.95 (0.74, 1.22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.95 (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30 (1.00, 1.69) GS-331007 ↓ C _{max} 0.73 (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04 (0.89, 1.22)	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
IMMUNOSUPPRESSANTI		
Ciclosporin ^g	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew ciclosporin fil-bidu tal-ghoti tagħhom flimkien. Wara, jista' jkun meħtieġ monitoraġġ mill-qrib u l-possibiltà ta' aġġustament tad-doża ta' ciclosporin.
Ciclosporin (600 mg doża waħda)/sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^h	Ciclosporin ↔ C _{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) GS-331007 ↓ C _{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20)	
Tacrolimus	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Ledipasvir	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew tacrolimus fil-bidu tal-ghoti tagħhom flimkien. Wara, jista' jkun meħtieġ monitoraġġ mill-qrib u l-possibiltà ta' aġġustament tad-doża ta' tacrolimus.
Tacrolimus (5 mg doża waħda)/sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^h	Tacrolimus ↓ C _{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↑ AUC 1.09 (0.84, 1.40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) GS-331007 ↔ C _{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13)	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^d	Norelgestromin ↔ C_{max} 1.02 (0.89, 1.16) ↔ AUC 1.03 (0.90, 1.18) ↔ C_{min} 1.09 (0.91, 1.31) Norgestrel ↔ C_{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.99 (0.82, 1.20) ↔ C_{min} 1.00 (0.81, 1.23) Ethinyl estradiol ↑ C_{max} 1.40 (1.18, 1.66) ↔ AUC 1.20 (1.04, 1.39) ↔ C_{min} 0.98 (0.79, 1.22)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' 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 ↔ C_{max} 1.07 (0.94, 1.22) ↔ AUC 1.06 (0.92, 1.21) ↔ C_{min} 1.07 (0.89, 1.28) Norgestrel ↔ C_{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↑ AUC 1.19 (0.98, 1.45) ↑ C_{min} 1.23 (1.00, 1.51) Ethinyl estradiol ↔ C_{max} 1.15 (0.97, 1.36) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.26) ↔ C_{min} 0.99 (0.80, 1.23)	

a Proporzjon medju (90% CI) tal-parametri farmakokinetiċi tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien ma' mediċina waħda tal-istudju waħidha jew flimkien maż-żewġ mediċini tal-istudju. L-ebda effett = 1.00.

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

c Mogħti bhala Harvoni.

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

e Dawn huma mediċini fi hdan il-klassi fejn interazzjonijiet simili jistgħu jiġu mbassra.

f Għoti mifruq (12-il siegħa l-bogħod minn xulxin) ta' atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate jew darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate u Harvoni ta riżultati simili.

g Dan l-istudju twettaq fil-preżenza ta' żewġ mediċini antivirali oħrajn li jaġixxu b'mod dirett.

h Bijoeqkwivalenza/Limitu tal-ekwivalenza 80-125%.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

Tqala

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

Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva. Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti b'ledipasvir jew sofosbuvir fuq l-iżvilupp fetal fil-firien u l-fniek. Madankollu, ma kienx possibbli li l-marġni tal-esponiment li ntlahqu għal sofosbuvir fil-firien jigu stmati b'mod sħiħ meta mqabbla mal-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk ledipasvir jew sofosbuvir u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Data farmakokinetika fl-annimali wriet li kien hemm l-eliminazzjoni ta' ledipasvir u l-metaboliti ta' sofosbuvir fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

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

Fertilità

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

Jekk ribavirin jingħata flimkien ma' Harvoni, il-kontraindikazzjonijiet dwar l-użu ta' ribavirin waqt it-tqala u t-treddigh japplikaw (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Harvoni (mogħti waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin) m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu mgħarfa li għeja kienet iktar komuni f'pazjenti kkurati b'ledipasvir/sofosbuvir meta mqabbel ma' placebo.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà fl-adulti

Il-valutazzjoni tas-sigurtà ta' Harvoni fil-biċċa l-kbira kienet ibbażata fuq gabra ta' studji kliniċi ta' Fazi 3, mingħajr kontroll, li twettqu fuq 1,952 pazjent li rċiew Harvoni għal 8, 12 jew 24 ġimgħa, inklużi 872 pazjent li rċiew Harvoni flimkien ma' ribavirin.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqqfu l-kura għalkollox minhabba avvenimenti avversi kien ta' 0%, < 1% u 1% għal pazjenti li kienu qed jirċievu ledipasvir/sofosbuvir għal 8, 12 u 24 ġimgħa, rispettivament; u < 1%, 0%, u 2% għal pazjenti li kienu qed jirċievu kura ta' kombinazzjoni ta' ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal 8, 12 u 24 ġimgħa, rispettivament.

Fi studji kliniċi, għeja u wġiġh ta' ras kienu iktar komuni f'pazjenti kkurati b'ledipasvir/sofosbuvir meta mqabbel ma' placebo. Meta ledipasvir/sofosbuvir ġie studjat b'ribavirin, l-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina frekwenti għall-kura ta' kombinazzjoni ta' ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' ribavirin, mingħajr ma żdiedet il-frekwenza jew is-severità tar-reazzjonijiet avversi għall-medicina mistennija.

Lista ta' avvenimenti avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġejjin ġew identifikati b'Harvoni (Tabella 7). Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) jew rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi tal-medicina identifikati b'Harvoni

Frekwenza	Reazzjoni avversa tal-medicina
<i>Disturbi fis-sistema nervuza:</i>	
Komuni hafna	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	
Komuni	raxx
Mhux magħruf	aŋġjoedema
<i>Disturbi ġenerali:</i>	
Komuni hafna	għeja

Adulti b'ċirrozi dikumpensata u/jew li jkunu qegħdin jistennew trapjant tal-fwied jew wara trapjant tal-fwied

Il-profil tas-sigurtà ta' ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin għal 12 jew 24 ġimgħa f'adulti b'mard dikumpensat tal-fwied u/jew dawk ta' wara t-trapjant tal-fwied, ġew evalwati f'żewġ studji open-label (SOLAR-1 u SOLAR-2). Ma ġewx osservati reazzjonijiet avversi godda tal-medicina fost pazjenti b'ċirrozi dikumpensata u/jew dawk wara trapjant tal-fwied u li kienu rċiew ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin. Għalkemm avvenimenti avversi, li jinkludu avvenimenti avversi serji, seħħew aktar ta' spiss f'dan l-istudju meta mqabbla ma' studji li eskcludew pazjenti dikumpensati u/jew pazjenti wara trapjant tal-fwied, l-avvenimenti avversi osservati kienu dawk mistennija bħala konsegwenzi kliniċi ta' mard avanzat tal-fwied u/jew trapjant, jew kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' ribavirin (ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji ta' dan l-istudju).

Seħħ tnaqqis fl-emoglobina għal < 10 g/dL u < 8.5 g/dL matul il-kura minn 39% u 13% tal-pazjenti kkurati b'ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin, rispettivament. Ribavirin twaqqaf fi 15% tal-pazjenti.

7% ta' dawk li rċiew trapjant tal-fwied kellhom modifika tal-medicini immunosoppressivi tagħhom.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Ledipasvir/sofosbuvir inġhata għal 12-il ġimgħa lil 18-il pazjent b'CHC ta' ġenotip 1 u indeboliment sever tal-kliwi fi studju open-label (Studju 0154). F'dan is-sett ta' *data* limitata dwar is-sigurtà klinika, ir-rata ta' avvenimenti avversi ma żdiditx b'mod ċar minn dak li hu mistenni f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi.

Is-sigurtà ta' Harvoni ġiet evalwata fi studju mhux ikkontrollat ta' 12-il ġimgħa li kien jinkludi 95 pazjent b'ESRD li kienu jeħtieġu dijalisi (Studju 4063). F'dan l-ambjent, l-esponiment għall-metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir żdied b'20 darba, u dan jaqbeż il-livelli li fihom ġew osservati reazzjonijiet avversi fi provi ta' qabel l-użu kliniku. F'dan is-sett ta' *data* limitata dwar is-sigurtà klinika, ir-rata ta' avvenimenti avversi u mwiet ma żdiditx b'mod ċar minn dak li hu mistenni f'pazjenti b'ESRD.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Harvoni fil-pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar huma bbażati fuq *data* minn studju kliniku open-label ta' Fażi 2 (Studju 1116) li fih kienu rreġistrati 226 pazjent li ġew ittrattati b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12 jew 24 ġimgħa jew b'ledipasvir/sofosbuvir flimkien ma' ribavirin għal 24 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' ledipasvir/sofosbuvir fl-adulti (ara Tabella 7).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Arritmiji kardijaċi

Każijiet ta' bradikardija severa u mblokkar tal-qalb ġew osservati meta Harvoni jintuża ma' amiodarone u/jew medicini oħrajn li jbaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Disturbi fil-ġilda

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doži dokumentati ta' ledipasvir u sofosbuvir kienu 120 mg darbtejn kuljum għal 10 ijiem u doża waħda ta' 1,200 mg, rispettivament. F'dawn l-istudji fuq voluntiera f'saħħithom, ma kien hemm l-ebda effett hażin osservat f'dawn il-livelli ta' doża, u r-reazzjonijiet avversi kienu simili fil-frekwenza u fis-severità għal dawk irrapportati fil-gruppi tal-plaċebo. L-effetti ta' doži oghla mhumie x magħrufin.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'Harvoni. Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità. Il-kura ta' doża eċċessiva b'Harvoni tikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Mhuw i x probabbli li emodijaliżi tirriżulta fi tneħħija sinifikanti ta' ledipasvir minħabba li ledipasvir jintrabat hafna mal-proteina tal-plażma. Emodijaliżi tista' tneħħi b'mod effiċjenti l-metabolit predominanti li jiċċirkola ta' sofosbuvir, GS-331007, bi proporzjon ta' estrazzjoni ta' 53%.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali li jaġixxu b'mod dirett, Kodiċi ATC: J05AP51

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ledipasvir 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. Bħalissa, il-konferma bijokimika tal-inibizzjoni tal-NS5A minn ledipasvir mhijiex possibbli għaliex NS5A ma għandu ebda funzjoni enzimatika. Studji tal-għażla tar-reżistenza *in vitro* u ta' reżistenza inkroċjata jindikaw li ledipasvir jimmira l-NS5A bħala l-mod ta' azzjoni tiegħu.

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

Attività antivirali

Il-valuri ta' EC₅₀ ta' ledipasvir u sofosbuvir kontra sekwenzi ta' NS5A u NS5B li jikkodifikaw replikons ta' tul shiħ jew kimeriċi minn iżolati kliniċi huma murija fid-dettall f'Tabella 8. Il-preżenza ta' 40% serum uman ma kellu l-ebda effett fuq l-attività kontra HCV ta' sofosbuvir iżda naqqset l-attività kontra HCV ta' ledipasvir bi 12-il darba kontra replikons tal-ġenotip 1a tal-HCV.

Tabella 8: Attività ta' ledipasvir u sofosbuvir kontra replikons kimeriċi

Ġenotip tar-replikons	Attività ta' ledipasvir (EC ₅₀ , nM)		Attività ta' sofosbuvir (EC ₅₀ , nM)	
	Replikons stabbli	Replikons NS5A temporanji Medjan (medda) ^a	Replikons stabbli	Replikons NS5B temporanji Medjan (medda) ^a
Ġenotip 1a	0.031	0.018 (0.009-0.085)	40	62 (29-128)
Ġenotip 1b	0.004	0.006 (0.004-0.007)	110	102 (45-170)
Ġenotip 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Ġenotip 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Ġenotip 3a	168	-	50	81 (24-181)
Ġenotip 4a	0.39	-	40	-
Ġenotip 4d	0.60	-	-	-
Ġenotip 5a	0.15 ^b	-	15 ^b	-
Ġenotip 6a	1.1 ^b	-	14 ^b	-
Ġenotip 6e	264 ^b	-	-	-

a Replikons temporanji li jgħorru NS5A jew NS5B minn iżolati ta' pazjenti.

b Ir-replikons kimeriċi li jgħorru ġeni NS5A minn ġenotip 2b, 5a, 6a u 6e ntużaw għall-ittestjar ta' ledipasvir filwaqt li r-replikons kimeriċi li jgħorru ġeni NS5B minn ġenotip 2b, 5a jew 6a ntużaw għall-ittestjar ta' sofosbuvir.

Reżistenza

Koltura fiċ-ċelluli

HCV replikons b'suxxettibilità mnaqqsa għal ledipasvir intgħażlu fil-koltura taċ-ċelluli għal ġenotipi 1a u 1b. Suxxettibilità mnaqqsa għal ledipasvir giet assoċjata mas-sostituzzjoni NS5A primarja Y93H kemm fil-ġenotip 1a kif ukoll f'dak 1b. Barra minn hekk, żviluppat sostituzzjoni Q30E fir-replikons tal-ġenotip 1a. Mutaġenesi diretta mis-sit ta' NS5A RAVs uriet li sostituzzjonijiet li jagħtu drabi ta' tibdil ta' > 100 u ≤ 1,000 fis-suxxettibilità għal ledipasvir huma Q30H/R, L31I/M/V, P32L u Y93T f'ġenotip 1a u P58D u Y93S f'ġenotip 1b; u sostituzzjonijiet li jagħtu drabi ta' tibdil ta' > 1,000 huma M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S f'ġenotip 1a u A92K u Y93H f'ġenotip 1b.

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 giet assoċjata mas-sostituzzjoni NS5B primarja S282T fil-ġenotipi replikon kollha eżaminati. Mutaġenesi diretta mis-sit tas-sostituzzjoni S282T f'replikons ta' 8 ġenotipi, 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.

Fi studji kliniċi – Adulti-Ġenotip 1

F'analizi miġbura ta' pazjenti li rċewew ledipasvir/sofosbuvir fi studji ta' Fażi 3 (ION-3, ION-1 u ION-2), 37 pazjent (29 b'ġenotip 1a u 8 b'ġenotip 1b) ikkwalifikaw għal analizi ta' reżistenza minhabba falliment viroloġiku jew waqfien bikri tal-medicina tal-istudju u kellhom HCV RNA ta' > 1,000 IU/mL. *Data* ta' sekwenzjar profund NS5A u NS5B ta' wara l-linja bażi (cut off tal-assaġġ ta' 1%) kienet disponibbli għal 37/37 u 36/37 pazjent, rispettivament.

F'izolati wara l-linja bażi ġew osservati varjanti assoċjati mar-reżistenza (RAVs – resistance-associated variants) NS5A minn 29/37 pazjent (22/29 ġenotip 1a u 7/8 ġenotip 1b) li ma rċewewx rispons viroloġiku sostnut (SVR - sustained virologic response). Mid-29 pazjent b'ġenotip 1a li ikkwalifikaw għal provi tar-reżistenza, 22/29 (76%) pazjent laqgħu RAVs ta' NS5A wiehed jew aktar f'pożizzjonijiet K24, M28, Q30, L31, S38 u Y93 meta ma ħadmitx fuqhom, filwaqt li fis-7/29 pazjent li baqa' ma rriżulta ebda RAV ta' NS5A meta ma ħadmitx fuqhom. L-aktar varjanti komuni kienu Q30R, Y93H u L31M. Mit-8 pazjenti ta' ġenotip 1b li ikkwalifikaw għal prova ta' reżistenza, 7/8 (88%) laqgħu RAVs ta' NS5A wiehed jew aktar f'pożizzjonijiet L31 u Y93 meta ma ħadmitx fuqhom, filwaqt li 1/8 pazjenti ma kellhom ebda RAV ta' NS5A meta ma ħadmitx fuqhom. L-aktar varjant komuni kien Y93H. Fost it-8 pazjenti li ma kellhom ebda RAV ta' NS5A meta ma ħadmitx fuqhom, 7 pazjenti rċewew 8 ġimġha ta' kura (n = 3 b'ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 b'ledipasvir/sofosbuvir +ribavirin) u pazjent 1 irċieva ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimġha. F'analizi fenotipika, iżolati ta' wara l-linja bażi minn pazjenti li laqgħu RAVs ta' NS5A meta ma ħadmitx fuqhom urew 20- sa mill-

inqas 243 darba (l-ogħla doża ttestjata) suxxettibilità mnaqqsa għal ledipasvir. Mutagenesi diretta mis-sit tas-sostituzzjoni Y93H kemm fil-ġenotip 1a u f'dak 1b kif ukoll is-sostituzzjoni Q30R u L31M fil-ġenotip 1a rriżultat f'livelli għoljin ta' suxxettibilità mnaqqsa għal ledipasvir (drabi ta' tibdil f'EC₅₀ li jvarjaw minn 544 darba sa 1,677 darba).

Fost pazjenti wara trapjant b'mard kumpensat tal-fwied jew pazjenti b'mard dikumpensat tal-fwied qabel jew wara trapjant (studji SOLAR-1 u SOLAR-2), rikaduta kienet assoċjata ma' osservazzjoni ta' wieħed jew aktar minn dawn l-NS5A RAVs li ġejjin: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D u Y93H/C fi 12/14-il pazjent b'ġenotip 1a, u L31M, Y93H/N f'6/6 pazjenti b'ġenotip 1b.

Sostituzzjoni E237G f'NS5B kienet osservata fi 3 pazjenti (1 b'ġenotip 1b u 2 b'ġenotip 1a) fl-istudji ta' Fażi 3 (ION-3, ION-1 u ION-2) u 3 pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip 1a fl-istudji SOLAR-1 u SOLAR-2 fil-hin tar-rikaduta. Is-sostituzzjoni E237G uriet tnaqqis ta' 1.3 darbiet fis-suxxettibilità għal sofosbuvir fl-analiżi ta' replikon ta' ġenotip 1a. Is-sinifikat kliniku ta' din is-sostituzzjoni bħalissa mhux magħruf.

Is-sostituzzjoni S282T assoċjata mar-reżistenza ta' sofosbuvir f'NS5B ma' giet osservata f'ebda iżolat ta' falliment viroloġiku mill-istudji ta' Fażi 3. Madankollu, is-sostituzzjoni NS5B S282T f'kombinazzjoni ma' sostituzzjonijiet ta' NS5A L31M, Y93H u Q30L ġew osservati f'pazjent wieħed mal-falliment wara 8 ġimgħat ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir minn studju ta' Fażi 2 (LONESTAR). Dan il-pazjent ġie sussegwentement ikkurat mill-ġdid b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal 24 ġimgħa u kiseb SVR wara kura mill-ġdid.

Fl-istudju SIRIUS (ara "Effikaċja klinika u sigurtà", hawn taht) 5 pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip 1, irkadew wara kura b'ledipasvir/sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin. NS5A RAVs ġew osservati fir-rikaduta f'5/5 tal-pazjenti (għal ġenotip 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] u Q30R [n = 1]; għal ġenotip 1b: Y93H [n = 3]).

Fi studji kliniċi - Adulti-Ġenotip 2, 3, 4, 5 u 6

NS5A RAVs: L-ebda pazjent infettat b'ġenotip 2 fl-istudju kliniku ma' esperjenza rikaduta u għalhekk m'hemm l-ebda data dwar NS5A RAVs fil-hin ta' falliment.

F'pazjenti infettati b'ġenotip 3 li esperjenzaw falliment viroloġiku, l-iżvilupp ta' NS5A RAVs (li jinkludi l-arrikkament ta' RAVs preżenti fil-linja bażi) tipikament ma' ġewx osservati fiż-żmien ta' falliment (n = 17).

F'infezzjoni ta' ġenotip 4, 5 u 6, numri żgħar biss ta' pazjenti ġew evalwati (total ta' 5 pazjenti li kellhom falliment). Is-sostituzzjoni NS5A Y93C harġet fl-HCV ta' pazjent wieħed (ġenotip 4), filwaqt li NS5A RAVs preżenti fil-linja bażi ġew osservati fil-hin ta' falliment fil-pazjenti kollha. Fl-istudju SOLAR-2, pazjent wieħed b'ġenotip 4d żviluppa sostituzzjoni E237G f'NS5B fil-hin tar-rikaduta. Is-sinifikat kliniku ta' din is-sostituzzjoni bħalissa mhux magħruf.

NS5B RAVs: Is-sostituzzjoni NS5B S282T harġet f'HCV ta' 1/17 tal-fallimenti ta' ġenotip 3, u fl-HCV ta' 1/3, 1/1 u 1/1 tal-falliment ta' ġenotip 4, 5 u 6, rispettivament.

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

Adulti-Ġenotip 1

Saru analiżi biex jesploraw l-assoċjazzjoni bejn NS5A RAVs tal-linja bażi preeżistenti u r-riżultat tal-kura. Fl-analiżi migbura tal-istudji ta' Fażi 3, 16% tal-pazjenti kellhom NS5A RAVs tal-linja bażi identifikati permezz ta' skwenzjar tal-popolazzjoni jew sekwenzjar profund irrispettivament mis-subtip. NS5A RAVs tal-linja bażi ġew irrappreżentanti żżejjed f'pazjenti li esperjenzaw rikaduta fl-istudji ta' Fażi 3 (ara "Effikaċja klinika u sigurtà").

Wara 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir (mingħajr ribavirin) f'pazjenti li hađu l-kura qabel (fergħa 1 ta' studju ION-2) 4/4 pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja bażi li jagħtu drabi ta' tibdil ta' ledipasvir ta' ≤ 100 kisbu SVR. Għall-istess fergħa ta' kura, f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja bażi li

jagħtu drabi ta' tibdil ta' > 100, rikaduta seħħet f'4/13 (31%), meta mqabbel ma' 3/95 (3%) f'dawk mingħajr l-ebda RAVs jew RAVs li jagħtu drabi ta' tibdil ta' ≤ 100 fil-linja baži.

Wara 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir b'ribavirin f'pazjenti b'ċirrozi kumpensata li ħadu l-kura qabel (SIRIUS, n = 77), 8/8 tal-pazjenti b'linja baži ta' NS5A RAVs li rriżultat f'suxxettibiltà mnaqqsa ta' > 100 darba għal ledipasvir, kisbu SVR12.

Fost pazjenti wara trapjant b'mard kumpensat tal-fwied (studji SOLAR-1 u SOLAR-2), ma seħħet l-ebda rikaduta f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja baži (n = 23) wara 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin. Fost pazjenti b'mard dikumpensat tal-fwied (qabel u wara t-trapjant), 4/16 (25%) pazjenti b'NS5A RAVs li jagħtu reżistenza ta' > 100 darba kellhom rikaduta wara 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin meta mqabbel ma' 7/120 (6%) f'dawk mingħajr l-ebda NS5A RAVs jew RAVs li jagħtu bidla ta' ≤ 100 darba fil-linja baži.

Il-grupp ta' NS5A RAVs li ta' > 100 darba tibdil u kien osservat f'pazjenti kienu s-sostituzzjonijiet li ġejjin f'ġenotip 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) jew fil-ġenotip 1b (Y93H). Il-proporzjon ta' NS5A RAVs tal-linja baži b'ħal dawn muri b'sekwenzjar profund varja minn baxx ħafna (cut off tal-assaġġ = 1%) għal għoli (parti ewlenija tal-popolazzjoni tal-plasma).

Is-sostituzzjoni S282T assoċjata mar-reżistenza ta' sofosbuvir ma ġietx osservata fis-sekwenza tal-linja baži NS5B ta' ebda pazjent fl-istudji ta' Fażi 3 skont is-sekwenzjar tal-popolazzjoni jew sekwenzjar profund. SVR intlaħaq fl-24 pazjent kollha (n = 20 b'L159F+C316N; n = 1 b'L159F; u n = 3 b'N142T) li kellhom varjanti tal-linja baži assoċjati mar-reżistenza għal inibituri nucleoside ta' NS5B.

Adulti-Ġenotip 2, 3, 4, 5 u 6

Minħabba d-daqs limitat tal-istudji, l-impatt ta' NS5A RAVs fil-linja baži fuq ir-riżultat tal-kura għal pazjenti b'CHC ta' ġenotip 2, 3, 4, 5 jew 6 ma ġewx evalwati b'mod sħiħ. Ma ġew osservati l-ebda differenzi magħguri fir-riżultati mill-preżenza jew in-nuqqas ta' NS5A RAVs fil-linja baži.

Pazjenti Pedjatriċi

Il-preżenza ta' RAVs ta' NS5A u/jew NS5B ta' qabel it-trattament ma ħallietx impatt fuq l-eżitu tat-trattament peress li l-individwi kollha b'RAVs ta' qabel it-trattament kisbu SVR12 u SVR24. Individwu wiehed ta' 8 snin infettat b'HCV tal-ġenotip 1a li ma rnexxilux jikseb SVR12 ma kellu l-ebda RAVs inibituri tan-nukleosid NS5A jew NS5B fil-linja baži u kellu NS5A RAV Y93H emergenti mar-rikaduta.

Reżistenza inkroċjata

Ledipasvir kien attiv għalkollox kontra s-sostituzzjoni S282T assoċjata ma' reżistenza għal sofosbuvir f'NS5B filwaqt li s-sostituzzjonijiet kollha assoċjati mar-reżistenza ta' ledipasvir f'NS5A kienu suxxettibbli għalkollox għal sofosbuvir. Kemm sofosbuvir kif ukoll ledipasvir kienu attivi b'mod sħiħ kontra sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal klassijiet oħrajn ta' antivirali li jaġixxu b'mod dirett b'mekkanizmi ta' azzjoni differenti, bħal inibituri non-nucleoside ta' NS5B u inibituri ta' protease ta' NS3. Sostituzzjonijiet ta' NS5A li jagħtu reżistenza għal ledipasvir jistgħu jnaqqsu l-attività antivirali ta' inibituri NS5A oħrajn.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] ġiet evalwata fi tliet studji open-label ta' Fażi 3 b'data disponibbli għal total ta' 1,950 pazjent b'CHC ta' ġenotip 1. It-tliet studji ta' Fażi 3 inkludew studju wiehed imwettaq f'pazjenti mhux ċirrotiċi li qatt ma rċievew kura fil-passat (ION-3); studju wiehed f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat ċirrotiċi u mhux ċirrotiċi (ION-1); u studju wiehed f'pazjenti ċirrotiċi u mhux ċirrotiċi li ma ħadmitx fuqhom kura preċedenti b'kors ibbażat fuq interferon, inkluz korsiġiet li fihom inibitur tal-protease tal-HCV (ION-2). Il-pazjenti f'dawn l-istudji

kellhom mard tal-fwied ikkumpensat. L-istudji kollha ta' Fażi 3 evalwaw l-effikaċja ta' ledipasvir/sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin.

It-tul ta' żmien tal-kura kien fiss f'kull studju. Il-valuri tal-HCV RNA fis-serum tkejlu matul l-istudji kliniċi bl-użu tat-test COBAS TaqMan HCV (verżjoni 2.0), għall-użu mal-High Pure System. L-assaġġ kellu limitu iktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ - lower limit of quantification) ta' 25 IU/mL. SVR kien il-punt aħħari primarju li ddetermina r-rata ta' kura ta' HCV li ġie definit bħala HCV RNA ta' inqas minn LLOQ wara 12-il ġimgha wara l-waqfien tal-kura.

Adulti li qatt ma rċievew kura fil-passat mingħajr ċirrozi – ION-3 (studju 0108) - Ġenotip 1
ION-3 evalwa 8 ġimghat ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin u 12-il ġimgha ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir f'pazjent mhux ċirrotiċi li qatt ma rċievew kura fil-passat b'ġenotip 1 CHC. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjoni ta' 1:1:1 għal wieħed mit-tliet gruppi ta' kura u ġew stratifikati skont il-ġenotip HCV (1a kontra 1b).

Tabella 9: Demografiċi u karatteristiċi tal-linja bażi fi studju ION-3

Dispożizzjoni tal-pazjent	LDV/SOF 8 ġimghat (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 ġimghat (n = 216)	LDV/SOF 12-il ġimgha (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Età (snin): medjan (medda)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sess maskili	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Razza: Sewda/ Amerikana Afrikana	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Bajda	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Ġenotip 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
Ġenotip IL28CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Punteġġ Metavir Stabbilit b'Test Fibro^b</i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Mhux interpretabbli	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a Pazjent wieħed fil-fergħa ta' kura ta' 8 ġimghat ta' LDV/SOF ma kellux subtip tal-ġenotip 1 konfermat.

b Ir-riżultati tat-Test Fibro mhux neqsin ġew immappjati għal punteġġi ta' Metavir skont: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Tabella 10: Rati ta' rispons fl-istudju ION-3

	LDV/SOF 8 ġimghat (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 ġimghat (n = 216)	LDV/SOF 12-il ġimgha (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>			
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/215	0/216	0/216
Rikaduta ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Oħrajn ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Ġenotip</i>			
Ġenotip 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Ġenotip 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

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

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

Il-kura ta' 8 ġimghat ta' ledipasvir/sofosbuvir mingħajr ribavirin kienet mhux inferjuri għall-kura ta' 8 ġimghat ta' ledipasvir/sofosbuvir b'ribavirin (differenza fil-kura 0.9%; intervall ta' kunfidenza ta' 95%: -3.9% sa 5.7%) u l-kura ta' 12-il ġimgha ta' ledipasvir/sofosbuvir (differenza fil-kura -2.3%; 97.5% intervall ta' kunfidenza: -7.2% sa 3.6%). Fost pazjenti b'HCV RNA tal-linja bażi

< 6 miljun IU/mL, l-SVR kien 97% (119/123) b'kura ta' 8 ġimghat ta' ledipasvir/sofosbuvir u 96% (126/131) b'kura ta' 12-il ġimgha ta' ledipasvir/sofosbuvir.

Tabella 11: Rati ta' rikaduta skont il-karatteristiċi tal-linja bażi fl-istudju ION-3, popolazzjoni b'falliment viroloġiku*

	LDV/SOF 8 ġimghat (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 ġimghat (n = 210)	LDV/SOF 12-il ġimgha (n = 211)
<i>Sess tal-persuna</i>			
Raġel	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Mara	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>Ġenotip IL28</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Mhux CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>HCV RNA tal-linja bażi^a</i>			
HCV RNA < 6 miljun IU/mL	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 miljun IU/mL	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Pazjenti li ma ġewx segwiti (lost to follow up) jew li rtiraw il-kunsens ġew esklużi.

a Il-valuri tal-HCV RNA ġew determinati bl-użu tal-Assaġġ Roche TaqMan; HCV RNA ta' pazjent jista' jvarja minn żjara għal żjara.

Adulti li qatt ma rċievew kura fil-passat bi jew mingħajr ċirrożi – ION-1 (studju 0102) - Ġenotip 1
ION-1 kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, li evalwa 12 u 24 ġimgha ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin fi 865 pazjent li qatt ma rċieva kura fil-passat b'CHC ta' ġenotip 1 inkluż dawk b'ċirrożi (b'mod każwali 1:1:1:1). L-għażla b'mod każwali ġiet stratifikata bil-preżenza jew bin-nuqqas ta' ċirrożi u ġenotip tal-HCV (1a kontra 1b).

Tabella 12: Demografiċi u karatteristiċi tal-linja bażi fl-istudju ION-1

Dispożizzjoni tal-pazjent	LDV/SOF 12-il ġimgha (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12-il ġimgha (n = 217)	LDV/SOF 24 ġimgha (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 ġimgha (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Età (snin): medjan (medda)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sess maskili	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Razza: Sewda/ Amerikana Afrikana	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Bajda	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Ġenotip 1a ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Ġenotip IL28CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Puntegg Metavir Stabbilit b'Test Fibro^b</i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Mhux interpretabbli	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a Żewġ pazjenti fil-fergħa ta' kura ta' 12-il ġimgha ta' LDV/SOF, pazjent wiehed fil-fergħa ta' kura ta' 12-il ġimgha ta' LDV/SOF+RBV, żewġ pazjenti fil-fergħa ta' kura ta' 24 ġimgha ta' LDV/SOF, u żewġ pazjenti fil-fergħa ta' kura ta' 24 ġimgha ta' LDV/SOF+RBV ma kellhomx subtip tal-ġenotip 1 konfermat.

b Ir-riżultati tat-Test Fibro mhux neqsin ġew immappjati għal punteggi ta' Metavir skont: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Tabella 13: Rati ta' rispons fl-istudju ION-1

	LDV/SOF 12-il ġimgha (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12-il ġimgha (n = 217)	LDV/SOF 24 ġimgha (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 ġimgha (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>				
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Rikaduta ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Oħrajn ^c	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Rati ta' SVR għal sottogruppi magħżulin</i>				
<i>Ġenotip</i>				
Ġenotip 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Ġenotip 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Ċirrożi^d</i>				
Le	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Iva	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a Pazjent wiehed ġie eskluż mill-fergħa ta' kura ta' 12-il ġimgha ta' LDV/SOF u pazjent wiehed ġie eskluż mill-fergħa ta' kura ta' 24 ġimgha ta' LDV/SOF+RBV minhabba li ż-żewġ pazjenti kienu infettati b'ġenotip 4 CHC.

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

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

d Pazjenti bi status taċ-ċirrozi nieqes ġew esklużi minn din l-analiżi tas-sottogrupp.

Adulti li rċivew kura fil-passat bi jew mingħajr ċirrozi – ION-2 (studju 0109) - Ġenotip 1

ION-2 kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label li evalwa 12 u 24 ġimgha ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin (b'mod każwali 1:1:1:1) f'pazjenti infettati b'HCV ta' ġenotip 1 bi jew mingħajr ċirrozi li esperjenzaw falliment f'kura preċedenti b'kors ibbażat fuq interferon inkluż korsijiet li fihom inibitur tal-protease tal-HCV. L-għażla b'mod każwali ġiet stratifikata bil-preżenza jew nuqqas ta' ċirrozi, ġenotip HCV (1a *kontra* 1b) u rispons għal kura HCV preċedenti (rikaduta/breakthrough *kontra* ebda-rispons).

Tabella 14: Demografiċi u karatteristiċi tal-linja bażi fl-istudju ION-2

Dispożizzjoni tal-pazjent	LDV/SOF 12-il ġimgħa (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12-il ġimgħa (n = 111)	LDV/SOF 24 ġimgħa (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 ġimgħa (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Età (snin): medjan (medda)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sess maskili	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Razza: Sewda/ Amerikana Afrikana	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Bajda	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Ġenotip 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Kura kontra HCV fil-passat</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
Inibitur tal-protease tal-HCV + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
Ġenotip IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Punteġġ Metavir Stabbilit b' Test Fibro^b</i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Mhux interpretabbli	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a Pazjent wiehed fil-fergħat ta' kura ta' 24 ġimgħa ta' LDV/SOF u pazjent wiehed fil-fergħa ta' kura ta' 24 ġimgħa ta' LDV/SOF + RBV kienu diġà f'lewn minn kura preċedenti ta' kors ibbażat fuq interferon mhux pegylated.

b Ir-riżultati tat-Test Fibro mhux neqsin ġew immappjati għal punteġġi ta' Metavir skont: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Tabella 15: Rati ta' rispons fl-istudju ION-2

	LDV/SOF 12-il ġimgħa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 111)	LDV/SOF 24 ġimgħa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 ġimgħa (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>				
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Rikaduta ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Oħrajn ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Rati ta' SVR għal sottogruppi magħżulin</i>				
<i>Ġenotip</i>				
Ġenotip 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Ġenotip 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Ċirrozi</i>				
Le	95% (83/87)	100% (88/88) ^c	99% (85/86) ^c	99% (88/89)
Iva ^d	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Kura kontra HCV fil-passat</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inibitur tal-protease tal-HCV + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

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

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

c Pazjenti bi status taċ-ċirrozi nieqes ġew esklużi minn din l-analiżi tas-sottogruppi.

d Punteġġ Metavir = 4 jew punteġġ Ishak ≥ 5 skont il-bijopsija tal-fwied, jew punteġġ ta' FibroTest > 0.75 u (APRI) ta' > 2.

Tabella 16 tippreżenta r-rati ta' rikaduta bil-korsijiet ta' 12-il ġimgħa (bi jew mingħajr ribavirin) għal sottogruppi magħżula (ara wkoll is-sezzjoni ta' qabel "Effett ta' varjanti assoċjati mar-reżistenza ta' HCV tal-linja bażi fuq ir-riżultat tal-kura"). F'pazjenti mhux ċirrotiċi, ir-rikaduti sehhew biss fil-preżenza ta' NS5A RAVs tal-linja bażi u matul terapija b'ledipasvir/sofosbuvir mingħajr ribavirin. F'pazjenti ċirrotiċi, ir-rikaduti sehhew biż-żewġ korsijiet, u fin-nuqqas u fil-preżenza ta' NS5A RAVs tal-linja bażi.

Tabella 16: Rati ta' rikaduta għal sottogruppi magħżula fl-istudju ION-2

	LDV/SOF 12-il ġimgħa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 111)	LDV/SOF 24 ġimgħa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 ġimgħa (n = 111)
Numru ta' daww li wiegħbu fi tmiem il-kura	108	111	109	110
<i>Ċirrozi</i>				
Le	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Iva	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Il-preżenza ta' sostituzzjonijiet ta' NS5A assoċjati mar-reżistenza tal-linja bażi^c</i>				
Le	3% (3/91) ^d	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^f
Iva	24% (4/17) ^e	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a Dawn l-4 rikaduti mhux ċirrotiċi lkoll kellhom polimorfizmi ta' NS5A assoċjati mar-reżistenza tal-linja bażi.

b Pazjenti bi status taċ-ċirrozi niegħes ġew esklużi minn din l-analiżi tas-sottogrupp.

c L-analiżi (permezz ta' sekwenzar profund) inkludiet polimorfizmi ta' NS5A assoċjati mar-reżistenza li taw bidla ta' > 2.5 darba f'EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T, u Y93C/F/H/N/S għal ġenotip 1a u L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K, u Y93C/H/N/S għal infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1b).

d 3/3 minn dawn il-pazjenti kellhom ċirrozi.

e 0/4 minn dawn il-pazjenti kellhom ċirrozi.

f Pazjent wieħed li kiseb tagħbija virali < LLOQ fi tmiem il-kura kellu *data* ta' NS5A tal-linja bażi niegħsa u ġie eskluż mill-analiżi.

Adulti li rċivew kura fil-passat b'ċirrozi – SIRIUS – Ġenotip 1

SIRIUS kien jinkludi pazjenti b'ċirrozi kumpensata li l-ewwel ma ħadmitx fuqhom terapija b'pegylated interferon (PEG-IFN) + ribavirin, u ma ħadimx fuqhom kors li kien jikkonsisti minn pegylated interferon + ribavirin + u inibitur tal-protease NS3/4A. Iċ-ċirrozi ġiet definita minn bijopsija, Fibroscan (> 12.5 kPa) jew FibroTest ta' > 0.75 u indiċi ta' proporzjon ta' AST:plejtlits (APRI) ta' > 2.

L-istudju (double-blind u kkontrollat bi plaċebo) evalwa 24 ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir (bi plaċebo ta' ribavirin) kontra 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin. Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-kura msemmija l-aħħar irċivew plaċebo (għal ledipasvir/sofosbuvir u ribavirin) matul l-ewwel 12-il ġimgħa, segwit minn terapija blinded attiva matul it-12-il ġimgħa ta' wara. Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-ġenotip ta' HCV (1a *kontra* 1b) u r-rispons għall-kura ta' qabel (jekk inkisibx HCV RNA <LLOQ).

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi ġew ibbilanċjati fiż-żewġ gruppi ta' kura. L-età medjana kienet ta' 56 sena (medda: 23 sa 77); 74% tal-pazjenti kienu rġiel; 97% kienu bojod; 63% kellhom infezzjoni bil-ġenotip 1a HCV; 94% kellhom alleli non-CC IL28B (CT jew TT).

Mill-155 pazjent irreġistrati, pazjent wieħed ma kompliex il-kura waqt li kien fuq plaċebo. Mill-154 pazjent li kien fadal, total ta' 149 kisbu SVR12 fiż-żewġ gruppi ta' kura; 96% (74/77) tal-pazjenti fil-grupp ta' ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin għal 12-il ġimgħa u 97% (75/77) tal-pazjenti fil-grupp ta' ledipasvir/sofosbuvir ta' 24 ġimgħa. Il-5 pazjenti kollha li ma kisbux SVR12 irkadew wara li kellhom rispons fit-tmiem tal-kura (ara sezzjoni "Reżistenza" – "Fi studji kliniċi" hawn fuq).

Adulti li ħadu l-kura qabel li ma ħadimx fuqhom kors ta' sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN

L-effikaċja ta' ledipasvir/sofosbuvir f'pazjenti li ma ħadimx fuqhom kors ta' kura b'sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN hu appoġġjat minn żewġ studji kliniċi. Fi studju 1118, 44 pazjent b'infezzjoni ta' ġenotip 1, li jinkludu 12-pazjent ċirrotiku, li ma ħadmitx fuqhom kura preċedenti fuq b'sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN jew b'sofosbuvir + ribavirin ġew ikkurati b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal

12-il ġimgħa; l-SVR kienet 100% (44/44). Fi studju ION-4, 13-il pazjent koinfettati b'ġenotip 1 HCV/HIV-1, li jinkludu pazjent 1 ċirrotiku, li ma ħadimx fuqhom kors ta' sofosbuvir + ribavirin ġew irregjistrati; l-SVR kienet 100% (13/13) wara 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir.

Adulti koinfettati b'HCV/HIV – ION-4

ION-4 kien studju kliniku open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir mingħajr ribavirin f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat u pazjenti li ħadu l-kura qabel b'ġenotip 1 jew 4 CHC li kienu koinfettati bl-HIV-1. Pazjenti li ħadu l-kura qabel ma ħadimx fuqhom kura preċedenti b'kors b'PEG-IFN + ribavirin ± inibitur tal-protease ta' HCV jew sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN. Il-pazjenti kienu fuq terapija antiretrovirali stabbli kontra l-HIV-1 li kienet tinkludi emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, mogħtija ma' efavirenz, rilpivirine jew raltegravir.

L-età medjana kienet ta' 52 sena (medda: 26 sa 72); 82% tal-pazjenti kienu rġiel; 61% kienu bojod; 34% kienu suwed; 75% kellhom infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1a; 2% kellhom infezzjoni ta' ġenotip 4; 76% kellhom alleli non-CC IL28B (CT jew TT); u 20% kellhom ċirrozi kkompensata. Ħamsa u hamsin fil-mija (55%) tal-pazjenti kienu ħadu l-kura qabel.

Tabella 17: Rati ta' rispons fi studju ION-4

	LDV/SOF 12-il ġimgħa (n = 335)
SVR	96% (321/335) ^a
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>	
Falliment viroloġiku waqt il-kura	< 1% (2/335)
Rikaduta ^b	3% (10/333)
Oħrajn ^c	< 1% (2/335)
<i>Rati ta' SVR għal sottogruppi magħżulin</i>	
Pazjenti b'ċirrozi	94% (63/67)
Pazjenti li ħadu l-kura qabel b'ċirrozi	98% (46/47)

a 8 pazjenti b'infezzjoni tal-ġenotip 4 HCV ġew irregjistrati fl-istudju bi 8/8 li kisbu SVR12.

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

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

Adulti koinfettati b'HCV/HIV – ERADICATE

ERADICATE kien studju open-label sabiex jevalwa 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir f'50 pazjent b'CHC tal-ġenotip 1 koinfettati bl-HIV. Il-pazjenti kollha qatt ma rċievew kura għal HCV fil-passat u kienu mhux ċirrotiċi, 26% (13/50) tal-pazjenti qatt ma kienu ħadu antiretrovirali għall-HIV u 74% (37/50) tal-pazjenti kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali tal-HIV konkomittanti. Fiż-żmien tal-analiżi interim, 40 pazjent kienu laħqu 12-il ġimgħa ta' wara l-kura u l-SVR12 kien 98% (39/40).

Pazjenti li jkun qad jistennew trapjant tal-fwied u wara trapjant tal-fwied – SOLAR-1 u SOLAR-2

SOLAR-1 u SOLAR-2 kienu żewġ studji kliniċi open-label li evalwaw 12 u 24 ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir flimkien ma' ribavirin f'pazjenti infettati b'HCV ta' ġenotip 1 u 4 li kienu għaddew minn trapjant tal-fwied u/jew li għandhom mard dikompensat tal-fwied. Iż-żewġ studji kienu identiċi fid-disinn tal-istudju. Il-pazjenti ġew irregjistrati f'wiehed mis-seba' gruppi abbażi tal-istat tat-trapjant tal-fwied u s-severità tal-indeboliment tal-fwied (ara Tabella 18). Pazjenti b'punteġġ CPT ta' >12 kienu esklużi. F'kull grupp, il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal 12 jew 24 ġimgħa.

Karatteristiċi demografici u fil-linja bażi kienu bbilanċjati fil-gruppi ta' kura. Minn 670 pazjent ikkurati, l-età medjana kienet ta' 59 sena (firxa: 21 sa 81 sena); 77% tal-pazjenti kienu rġiel; 91% kienu Bojod; il-medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem kienet ta' 28 kg/m² (firxa: 18 sa 49 kg/m²); 94% u 6% kellhom infezzjoni b'HCV ta' ġenotip 1 u 4 rispettivament; 78% tal-pazjenti ma kellhomx suċċess b'terapija preċedenti għal HCV. Fost il-pazjenti li kellhom ċirrozi dikompensata (qabel jew wara t-trapjant), 64% u 36% kienu CPT klassi B u Ċ meta ġew eżaminati, rispettivament, 24% kellhom

punteġġ ta' Mudell għall-Marda tal-Fwied tal-Aħħar Stadju (MELD - Model for End Stage Liver Disease) fil-linja bażi akbar minn 15.

Tabella 18: Rati kkombinati ta' rispons (SVR12) fi studji SOLAR-1 u SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12-il ġimgha (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 ġimgha (n = 307)^{a,b}
	SVR	SVR
<i>Qabel it-trapjant</i>		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
<i>Wara t-trapjant</i>		
Punteġġ ta' metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A ^c	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B ^c	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C ^c	57% (4/7)	78% (7/9)
FCH	100% (7/7)	100% (4/4)

a Tnax-il pazjent li kellhom trapjant qabel Ġimgha 12 wara l-kura b'RNA ta' HCV < LLOQ fl-aħħar kejl qabel it-trapjant kienu esklużi.

b Żewġ pazjenti li ma kellhomx ċirrozi dikumpensata u barra dan ma kinux irċewew trapjant tal-fwied kienu esklużi minhabba li naqsu milli jissodisfaw il-kriterji tal-inkluzjoni għal kwalunkwe mill-gruppi ta' kura.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = Epatite kolestatika b'fibrozi. CPT A = punteġġ CPT 5-6 (kumpensat), CPT B = punteġġ CPT 7-9 (mhux kumpensat), CPT C = punteġġ CPT 10-12 (mhux kumpensat).

Erbgħin pazjent b'CHC ta' ġenotip 4 kienu rreġistrati fl-istudji SOLAR-1 u SOLAR-2, SVR12 kienu 92% (11/12) u 100% (10/10) f'pazjenti wara t-trapjant mingħajr ċirrozi dikumpensata u 60% (6/10) u 75% (6/8) f'pazjenti b'ċirrozi dikumpensata (qabel u wara trapjant tal-fwied) irċewew kura għal 12 jew 24 ġimgha, rispettivament. Mis-7 pazjenti li naqsu milli jiksbu SVR12, 3 irkadew, kollha kellhom ċirrozi dikumpensata u rċewew kura b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgha.

Bidliet fil-punteġġi MELD u CPT mil-linja bażi sa Ġimgha 12 wara l-kura ġew analizzati għall-pazjenti kollha b'ċirrozi dikumpensata (qabel jew wara t-trapjant) li kisbu SVR12 u li għalihom kien hemm *data* disponibbli (n = 123) biex tevalwa l-effett ta' SVR12 fuq il-funzjoni tal-fwied.

Bidla fil-punteġġ MELD: Fost daww li kisbu SVR12 bi 12-il ġimgha ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, 57% (70/123) u 19% (23/123) kellhom titjib jew l-ebda bidla fil-punteġġ MELD mil-linja bażi sa ġimgha 12 wara l-kura, rispettivament; minn 32 pazjent li l-punteġġ MELD tagħhom kien ≥ 15 fil-linja bażi, 59% (19/32) kellhom punteġġ MELD < 15 f'Ġimgha 12 wara l-kura. It-titjib osservat fil-punteġġi MELD kien ikkawżat l-aktar minhabba titjib fil-bilirubina totali.

Tibdil fil-punteġġ u l-klassi ta' CPT: Fost daww li kisbu SVR12 bi 12-il ġimgha ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir flimkien ma' ribavirin, 60% (74/123) u 34% (42/123) kellhom titjib jew ma kellhomx bidla fil-punteġġi ta' CPT mil-linja bażi sa ġimgha 12 wara l-kura, rispettivament; minn 32 pazjent li kellhom ċirrozi CPT C fil-linja bażi, 53% (17/32) kellhom ċirrozi CPT B f'Ġimgha 12 wara l-kura; minn 88 pazjent li kellhom ċirrozi CPT B fil-linja bażi, 25% (22/88) kellhom ċirrozi CPT A f'Ġimgha 12 wara l-kura. It-titjib osservat fil-punteġġi CPT kien ikkawżat l-aktar minhabba titjib fil-bilirubina u albumina totali.

Effikaċja klinika u sigurtà fil-ġenotip 2, 3, 4, 5 u 6 (ara wkoll sezzjoni 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir ġie evalwat għall-kura ta' infezzjoni mhux ta' ġenotip 1 fi studji żgħar ta' Fażi 2, kif qed jintwera fil-qosor hawn taht.

L-istudji kliniċi rreġistraw pazjenti bi jew mingħajr ċirrozi, li qatt ma rċewew kura fil-passat jew li kellhom falliment tal-kura wara t-terapija b'PEG-IFN + ribavirin +/-inibitur tal-protease tal-HCV.

Għal infezzjoni ta' ġenotip 2, 4, 5 u 6, it-terapija kienet tikkonsisti f'ledipasvir/sofosbuvir mingħajr ribavirin, mogħti għal 12-il ġimgha (Tabella 19). Għal infezzjoni ta' ġenotip 3, ledipasvir/sofosbuvir ingħata ma' jew mingħajr ribavirin, għal 12-il ġimgha wkoll (Tabella 20).

Tabella 19: Rati ta' rispons (SVR12) b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgha f'pazjenti b'infezzjoni HCV ta' ġenotip 2, 4, 5 u 6

Studju	GT	n	TE ^a	SVR12		Rikaduta ^b
				Globalment	Ċirrozi	
Studju 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Studju 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Studju 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Studju 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a TE: numru ta' pazjenti li rċew kura fil-passat.

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

Tabella 20: Rati ta' rispons (SVR12) f'pazjenti b' infezzjoni ta' ġenotip 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12-il ġimgha		LDV/SOF 12-il ġimgha	
	SVR	Rikaduta ^a	SVR	Rikaduta ^a
<i>Qatt ma rċew kura fil-passat</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pazjenti mingħajr ċirrozi	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pazjenti b'ċirrozi	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Li rċew kura fil-passat</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Pazjenti mingħajr ċirrozi	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Pazjenti b'ċirrozi	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: ma ġietx studjata.

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

L-Istudju 0154 kien studju kliniku open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' 12-il ġimgha ta' trattament b'ledipasvir/sofosbuvir fi 18-il pazjent infettati b'HCV tal-ġenotip 1 b'indeboliment sever tal-kliwi li ma kinux jeħtieġu dijalizi. Fil-linja bażi, żewġ pazjenti kellhom ċirrozi u l-eGFR medja kienet ta' 24.9 mL/min (firxa: 9.0-39.6). L-SVR12 inkiseb fi 18/18-il pazjent.

Studju 4063 kien studju kliniku open-label bi tliet gruppi li evalwa 8, 12, u 24 ġimgha ta' trattament b'ledipasvir/sofosbuvir f'total ta' 95 pazjent b'CHC ta' ġenotip 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%), jew 6 (2%) u b'ESRD li kienu jeħtieġu dijalizi: 45 pazjent infettati bl-HCV ta' ġenotip 1 li qatt ma rċew trattament fil-passat li ma kellhomx ċirrozi rċew ledipasvir/sofosbuvir għal 8 ġimghat; 31 pazjent infettati bl-HCV ta' ġenotip 1 li kienu rċew trattament fil-passat u pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip 2, 5, u 6 li ma kellhomx ċirrozi u li qatt ma rċew trattament fil-passat jew li kienu rċew trattament fil-passat rċew ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgha; u 19-il pazjent infettati bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, u 4 b'ċirrozi kkompensata rċew ledipasvir/sofosbuvir għal 24 ġimgha. Mit-total ta' 95 pazjent, fil-linja bażi, 20% tal-pazjenti kellhom ċirrozi, 22% kienu rċew trattament fil-passat, 21% kienu rċew trapjant tal-kliwi, 92% kienu fuq emodjalisi, u 8% kienu fuq dijalisi tal-peritonew; it-tul ta' żmien medju fuq dijalisi kien ta' 11.5 snin (medda: 0.2 sa 43.0 sena). Ir-rati ta' SVR għall-gruppi ta' trattament b'ledipasvir/sofosbuvir għal 8, 12, u 24 ġimgha kienu ta' 93% (42/45), 100% (31/31), u 79% (15/19), rispettivament. Mis-seba' pazjenti li ma kisbux SVR12, hadd minnhom ma kellu falliment viroloġiku jew irkadar.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' ledipasvir/sofosbuvir f'pazjenti infettati b'HCV li għandhom 3 snin u iktar ġiet evalwata fi studju kliniku open-label ta' Fazi 2 li fih ġew irregistrati 226 pazjent: 221 pazjent b'CHC tal-ġenotip 1, 2 pazjenti tal-ġenotip 3, u 3 pazjenti tal-ġenotip 4 (Studju 1116) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Pazjenti li għandhom 12 sa < 18-il sena:

Ledipasvir/sofosbuvir ġie evalwat f'100 pazjent li kellhom 12 sa < 18-il sena b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1. Total ta' 80 pazjent (n=80) qatt ma kienu ħadu t-trattament qabel, filwaqt li 20 pazjent (n=20) kienu ħadu t-trattament qabel. Il-pazjenti kollha ġew ikkurati b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgha.

Id-demografiċi u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu b'bilanċjati fost pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel u pazjenti li kienu ħadu trattament qabel. L-età medjana kienet ta' 15-il sena (firxa: 12 sa 17); 63% tal-pazjenti kienu nisa; 91% kienu Bojod, 7% kienu Suwed, u 2% kienu Ażjatiċi; 13% kienu Ispaniċi/Latino; il-piż medju kien 61.3 kg (firxa: 33.0 sa 126.0 kg); 55% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi akbar minn jew ugwali għal 800,000 IU/mL; 81% kellhom infezzjoni b'HCV tal-ġenotip 1a; u pazjent wieħed li qatt ma kien ħa t-trattament qabel kien magħruf li kellu ċirrozi. Il-maġġoranza tal-pazjenti (84%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR12 kienet ta' 98% b'mod globali (98% [78/80] f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel u 100% [20/20] f'pazjenti li kellhom esperjenza ta' trattament). Total ta' 2 minn 100 pazjent (2%), li t-tnejn qatt ma kienu ħadu trattament qabel, ma laħqux SVR12 (peress li ma baqgħux jiġu segwiti). L-ebda pazjent ma esperjenza falliment viroloġiku.

Pazjenti li għandhom 6 sa < 12-il sena:

Ledipasvir/sofosbuvir ġie evalwat fi 92 pazjent li għandhom 6 sa < 12-il sena b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1, 3 jew 4. Total ta' 72 pazjent (78%) qatt ma kienu ħadu trattament qabel u 20 pazjent (22%) kienu ħadu trattament qabel. Disgħa u tmenin mill-pazjenti (87 pazjent b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1 u 2 pazjenti b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 4) ġew ittrattati b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgha, pazjent 1 b'esperjenza tat-trattament b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1 u ċirrozi ġie ttrattat b'ledipasvir/sofosbuvir għal 24 ġimgha, u 2 pazjenti b'esperjenza tat-trattament b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 3 ġew ittrattati b'ledipasvir/sofosbuvir u ribavirin għal 24 ġimgha.

L-età medjana kienet ta' 9 snin (firxa: 6 sa 11); 59% tal-pazjenti kienu rġiel; 79% kienu Bojod, 8% kienu Suwed, u 5% kienu Ażjatiċi; 10% kienu Ispaniċi/Latino; il-piż medju kien 32.8 kg (firxa: 17.5 sa 76.4 kg); 59% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi akbar minn jew ugwali għal 800,000 IU/mL; 84% kellhom infezzjoni b'HCV tal-ġenotip 1a; u 2 pazjenti (1 li qatt ma ħa t-trattament qabel u 1 li ħa t-trattament qabel) kellhom ċirrozi magħrufa. Il-maġġoranza tal-pazjenti (97%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR kienet globalment 99% (99% [88/89], 100% [1/1], u 100% [2/2] f'pazjenti ttrattati b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgha, ledipasvir/sofosbuvir għal 24 ġimgha, u ledipasvir/sofosbuvir u ribavirin għal 24 ġimgha, rispettivament). L-uniku pazjent li ma rċivix trattament qabel b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1 u ċirrozi li ġie ttrattat b'Harvoni għal 12-il ġimgha ma kisibx SVR12 u rkada.

Pazjenti li għandhom 3 sa < 6 snin:

Ledipasvir/sofosbuvir ġie evalwat f'34 pazjent li għandhom 3 sa < 6 snin b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1 (n = 33) jew ġenotip 4 (n = 1). Il-pazjenti kollha qatt ma kienu ħadu t-trattament qabel u ġew trattati b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgha. L-età medjana kienet ta' 5 snin (firxa: 3 sa 5); 71% tal-pazjenti kienu nisa; 79% kienu Bojod, 3% kienu Suwed, u 6% kienu Ażjatiċi; 18% kienu Ispaniċi/Latino; il-piż medju kien 19.2 kg (firxa: 10.7 sa 33.6 kg); 56% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi akbar minn jew ugwali għal 800,000 IU/mL; 82% kellhom infezzjoni b'HCV tal-ġenotip 1a; ebda pazjent ma kellu ċirrozi magħrufa. Il-pazjenti kollha (100%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR kienet ta' 97% b'mod globali (97% [32/33] f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1 u 100% [1/1] f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 4). Pazjent wieħed li waqqaf it-trattament tal-istudju qabel iż-żmien wara ħamest ijiem minhabba t-togħma anormali tal-medikazzjoni ma kisibx SVR.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti orali ta' ledipasvir/sofosbuvir lil pazjenti infettati bl-HCV, l-oghla konċentrazzjoni medjana fil-plażma ta' ledipasvir giet osservata 4.0 sigħat wara d-doża. Sofosbuvir gie assorbit malajr u l-oghla konċentrazzjonijiet medjani fil-plażma gew osservati ~ 1 siegħa wara d-doża. L-oghla konċentrazzjoni medjana ta' GS-331007 fil-plażma giet osservata 4 sigħat wara d-doża.

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV, il-medja ġeometrika tal-AUC₀₋₂₄ fl-istat fiss għal ledipasvir (n = 2,113), sofosbuvir (n = 1,542), u GS-331007 (n = 2,113) kienet 7,290, 1,320 u 12,000 ng•h/mL, rispettivament. Is-C_{max} fl-istat fiss għal ledipasvir, sofosbuvir u GS-331007 kienet 323, 618 u 707 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'infjezzjoni tal-HCV. Meta mqabbla ma' pazjenti f'saħħithom (n = 191), l-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' ledipasvir kienu 24% aktar baxxi u 32% aktar baxxi, rispettivament, f'pazjenti infettati bl-HCV. L-AUC ta' ledipasvir huwa proporzjonali għad-doża fuq il-medda ta' doża ta' 3 sa 100 mg. L-AUCs ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 joqorbu biex ikunu proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 200 mg sa 400 mg.

Effetti tal-ikel

Fir-rigward tal-kundizzjonijiet fl-istat sajjem, l-ghoti ta' doża waħda ta' ledipasvir/sofosbuvir ma' ikla b'ammont moderat ta' xaħam jew b'ħafna xaħam żied l-AUC_{0-inf} ta' sofosbuvir b'madwar darbtejn, iżda ma affettwax b'mod sinifikanti s-C_{max} ta' sofosbuvir. L-esponimenti għal GS-331007 u ledipasvir ma nbidlux fil-preżenza ta' ikla ta' tip jew ieħor. Harvoni jista' jingħata mingħajr ma jiġi kkunsidrat l-ikel.

Distribuzzjoni

Ledipasvir huwa > 99.8% marbut ma' proteini tal-plażma tal-bniedem. Wara doża waħda ta' 90 mg ta' [¹⁴C]-ledipasvir f'individwi f'saħħithom, il-proporzjon tad-demmi għall-plażma ta' [¹⁴C]-radjuattività jvarja bejn 0.51 u 0.66.

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

Bijotrasformazzjoni

In vitro, ebda metabolizmu li jista' jiġi osservat ta' ledipasvir ma gie osservat minn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A4 umani. Giet osservata evidenza ta' metabolizmu ossidattiv bil-mod permezz ta' mekkanizmu mhux magħruf. Wara doża waħda ta' 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, l-esponiment sistemiku kien kważi esklussivament dovut għall-mediċina ġenitur (> 98%). Ledipasvir mhux mibdul huwa wkoll l-ispeċi magħguri preżenti fl-ippurjar.

Sofosbuvir jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied biex jifforma n-nucleoside analog triphosphate farmakoloġikament attiv GS-461203. Il-metabolit attiv mhuwiex osservat. Il-passaġġ ta' attivazzjoni metabolika jinvolvi idroliżi sekwenzjali tal-carboxyl ester moiety katalizzata minn cathepsin umana A jew carboxylesterase 1 u phosphoramidate cleavage minn histidine triad nucleotide-binding protein 1 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*. Fi ħdan ledipasvir/sofosbuvir, GS-331007 jammonta għal madwar 85% tal-esponiment sistemiku totali.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 90 mg ta' [^{14}C]-ledipasvir, il-medja tal-irkupru totali tas- ^{14}C -radjuattività fl-ippurgar u fl-awrina kienet ta' 87%, b'ħafna mid-doża radjuattiva rkuprata mill-ippurgar (ta' 86%). Ledipasvir mhux mibdul eliminat mal-ippurgar ammonta għal medja ta' 70% tad-doża mogħtija u l-metabolit ossidattiv M19 ammonta għal 2.2% tad-doża. Din id-*data* tissuggerixxi li l-eliminazzjoni biljari ta' ledipasvir mhux mibdul hija r-rotta maġġuri ta' eliminazzjoni bl-eliminazzjoni renali tkun biss mogħdija minuri (madwar 1%). Il-medjan tal-half-life terminali ta' ledipasvir f'voluntiera f'saħħithom wara l-għoti ta' ledipasvir/sofosbuvir fl-istat sajjem kien ta' 47 siegħa.

Wara doża orali waħda ta' 400 mg ta' [^{14}C]-sofosbuvir, il-medja tal-irkupru totali tad-doża 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% għet irkuprata bħala sofosbuvir. Din id-*data* tindika li t-tneħħija mill-kliwi hi l-passaġġ ewlieni tat-tneħħija għal GS-331007 b'parti kbira li kienet immixxija b'mod attiv. Il-medjan tal-half-lives terminali ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 wara l-għoti ta' ledipasvir/sofosbuvir kien ta' 0.5 u 27 siegħa rispettivament.

La ledipasvir u lanqas sofosbuvir ma huma sottostrati għal trasportaturi ta' teħid epatiku, trasportatur ta' cations organiku (OCT) 1, anion-transporting polypeptide organiku (OATP) 1B1 jew OATP1B3. GS-331007 mhuwiex substrat għal trasportaturi renali li jinkludu trasportatur anion organiku (OAT) 1 jew OAT3 jew OCT2.

Potenzjal *in vitro* għal ledipasvir/sofosbuvir li jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn

F'konċentrazzjonijiet miksubin fil-klinika, ledipasvir mhuwiex inibitur ta' trasportaturi tal-fwied li jinkludu OATP 1B1 jew 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, trasportatur ta' estrużjoni ta' mediċini differenti u ta' komposti tossiċi (MATE - multidrug and toxic compound extrusion) 1, il-proteina ta' reżistenza ta' mediċini differenti (MRP) 2 jew MRP4. Sofosbuvir u GS-331007 mhuwiex inibituri tat-trasportaturi tal-mediċina P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 u GS-331007 mhuwiex inibitur ta' OAT1, OCT2 u MATE1.

Sofosbuvir u GS-331007 mhuwiex inibituri jew indutturi ta' enzimi CYP jew uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Razza u sess tal-persuna

L-ebda differenza farmakokinetika klinikament rilevanti minħabba r-razza ma għet identifikata għal ledipasvir, sofosbuvir jew GS-331007. L-ebda differenza farmakokinetika klinikament rilevanti minħabba s-sess ma għet identifikata għal sofosbuvir jew GS-331007. L-AUC u $C_{\max}$ ta' ledipasvir kienu 77% u 58% oġġla, rispettivament, fin-nisa milli fl-irġiel; madankollu, ir-relazzjoni bejn is-sess u l-esponimenti ta' ledipasvir ma gietx ikkunsidrata li hi klinikament rilevanti.

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati b'HCV uriet li fil-medda ta' età (18 sa 80 sena) analizzata, l-età ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal ledipasvir, sofosbuvir jew GS-331007. L-istudji kliniċi ta' ledipasvir/sofosbuvir kienu jinkludu 235 pazjent (8.6% tan-numri totali ta' pazjenti) li kellhom 65 sena jew aktar.

Indeboliment tal-kliwi

Sommarju tal-effett ta' gradi differenti ta' indeboliment tal-kliwi (RI - renal impairment) fuq l-esponimenti għall-komponenti ta' Harvoni meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliwi, kif deskritt fit-test hawn taħt, huwa pprovdut fit-Tabella 21.

Tabella 21: Effett ta' Gradi Differenti ta' Indeboliment tal-Kliwi fuq Esponimenti (AUC) ghal Sofosbuvir, GS-331007, u Ledipasvir Meta Mqabbla ma' Individi 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 Doża Siegha Qabel id-Dijalisi	Moghtija Doża Siegha Wara d-Dijalisi		
Sofosbuvir	1.6 darbiet↑	2.1 darbiet↑	2.7 darbiet↑	1.3 darbiet↑	1.6 darbiet↑	~2 darbiet↑	1.9 darbiet↑
GS-331007	1.6 darbiet↑	1.9 darbiet↑	5.5 darbiet↑	≥ 10 darbiet↑	≥ 20 darba↑	~6 darbiet↑	23 darba↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1.6 darbiet↑

↔ tindika li m'hemm l-ebda bidla klinikament rilevanti fl-esponiment ghal Ledipasvir.

Il-farmakokinetika ta' ledipasvir giet studjata b'doża wahda ta' 90 mg ledipasvir f'pazjenti adulti negattivi ghal HCV b'indeboliment tal-kliwi sever (eGFR < 30 mL/min minn Cockcroft-Gault, medjan [medda] CrCl 22 [17-29] mL/min).

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/ 1.73m^2), moderat (eGFR ≥ 30 u < 50 mL/min/ 1.73m^2), u sever (eGFR < 30 mL/min/ 1.73m^2) u pazjenti b'ESRD li kienu jehtiegu l-omodijalizi wara doża wahda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi (eGFR > 80 mL/min/ 1.73m^2). GS-331007 jitnehha b'mod effiċjenti b'omodijalizi b'koeffiċjent ta' estrazzjoni ta' madwar 53%. Wara doża wahda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, emodijalizi ta' 4 sigħat nehħiet madwar 18% tad-doża mogħtija.

F'pazjenti adulti infettati b'HCV b'indeboliment sever tal-kliwi ttrattati b'ledipasvir/sofosbuvir ghal 12-il ġimgħa (n=18), il-farmakokinetika ta' ledipasvir, sofosbuvir, u GS-331007 kienet konsistenti ma' dik osservata f'pazjenti negattivi ghal HCV b'indeboliment sever tal-kliwi.

Il-farmakokinetika ta' ledipasvir, sofosbuvir, u GS-331007 giet studjata f'pazjenti adulti infettati bl-HCV b'ESRD li kienu jehtiegu dijalisi ttrattati b'ledipasvir/sofosbuvir (n=94) ghal 8, 12, jew 24 ġimgħa, u mqabbla ma' pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliwi fil-provi ta' Fażi 2/3 b'ledipasvir/sofosbuvir.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' ledipasvir giet studjata b'doża wahda ta' 90 mg ledipasvir f'pazjenti adulti negattivi ghal HCV b'indeboliment sever tal-fwied (CPT klassi Ċ). L-esponiment ta' ledipasvir fil-plażma (AUC_{inf}) kien simili f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied u f'pazjenti ta' kontroll b'funzjoni normali tal-fwied. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti adulti infettati b'HCV, indikat li ċ-ċirrozi (inkluża ċirrozi dikompensata) ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ghal ledipasvir.

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir giet studjata wara dożaġġ ta' 7 ijiem ta' 400 mg ta' sofosbuvir f'pazjenti adulti infettati b'HCV b'indeboliment moderat u sever tal-fwied (CPT klassi B u Ċ). Meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, l-AUC₀₋₂₄ ta' sofosbuvir kienet 126% u 143% oghla f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied, filwaqt li l-AUC₀₋₂₄ ta' GS-331007 kien 18% u 9% oghla, rispettivament. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati b'HCV, indikat li ċ-ċirrozi (inkluża ċirrozi dikompensata) ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ghal sofosbuvir u GS-331007.

Piż tal-ġisem

Il-piż tal-ġisem ma kellux effett sinifikanti fuq l-esponiment għal sofosbuvir skont analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Esponiment għal ledipasvir jonqos hekk kif il-piż tal-ġisem jiżdied iżda l-effett mhuwiex meqjus li huwa klinikament rilevanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Esponimenti għal ledipasvir, sofosbuvir, u GS-331007 f'pazjenti pedjatriki ta' età minn 3 snin u iktar kienu simili għal dawk fl-adulti minn studji ta' Fażi 2/3, wara l-ġhoti ta' ledipasvir/sofosbuvir. L-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% tal-proporzjonijiet ġeometriki medji tal-least-squares għall-parametri PK kollha ta' interess inżammu fil-konfini ta' similarità determinati minn qabel ta' anqas minn darbtejn aktar (50% sa 200%) hlief għal C_{1au} ta' ledipasvir f'pazjenti pedjatriki li kellhom 12-il sena u aktar li kien 84% oghla (90%CI: 168% sa 203%) u ma kienx meqjus li huwa rilevanti b'mod kliniku.

Il-farmakokinetika ta' ledipasvir, sofosbuvir, u GS-331007 ma gietx stabbilita f'pazjenti pedjatriki b'età ta' < 3 snin (ara sezzjoni 4.2).

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

Ledipasvir

Ebda organu fil-mira tat-tossicità ma gie identifikat fi studji fuq il-firien u l-klieb b'ledipasvir f'esponimenti AUC ta' madwar 7 darbiet l-esponiment uman fid-doża klinika rakkomandata.

Ledipasvir ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni f'sensiela ta' assaġġi *in vitro* jew *in vivo*, li kienu jinkludu mutageniċità batterjali, aberrazzjoni fil-kromożomi bl-użu ta' limfoċiti tad-demem periferali uman u assaġġi tal-mikronuklei tal-ġrieden *in vivo*.

Ledipasvir ma kellux riskju ta' kanċer fl-istudju li dam 26 ġimgħa fuq ġrieden transġeniċi rasH2 u fl-istudju li dam sentejn dwar ir-riskju ta' kanċer fuq il-firien b'esponimenti sa 26 darba fil-ġrieden u 8 darbiet fil-firien oghla mill-esponiment fil-bniedem.

Ledipasvir ma kellu ebda effett avvers fuq it-tgħammir u l-fertilità. F'firien nisa, l-għadd medju ta' corpora lutea u siti ta' impjantazzjoni tnaqqas xi f'tit f'esponimenti materni li huma 6 darbiet aktar mill-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata. Fil-livell ta' ebda effett osservat, l-esponiment AUC għal ledipasvir kien madwar 7 u 3 darbiet, fl-irġiel u fin-nisa, rispettivament, l-esponiment tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata.

Ma gie osservat l-ebda effett teratoġeniku fl-istudji tat-tossicità fl-iżvilupp tal-firien u tal-fniek b'ledipasvir.

Fi studju qabel u wara t-twelid fuq il-firien, f'doża tossika għall-omm, il-frieħ tal-firien li kienu qed jiżviluppaw urew piż tal-ġisem medju mnaqqas u zieda fil-piż tal-ġisem meta esposti *in utero* (permezz tad-dożaġġ matern) u matul treddigh (permezz tal-halib matern) f'esponiment matern ta' 4 darbiet l-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinikament rakkomandata. Ma kien hemm ebda effett fuq is-sopravivenza, l-iżvilupp fiżiku u fl-iżvilupp fl-imġiba u fil-prestazzjoni riproduttiva fil-frieħ f'esponimenti materni simili għall-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata.

Meta mogħti lil firien li kienu qed ireddgħu, ledipasvir gie osservat fil-plażma ta' firien li kienu qed jerdgħu probabbilment minhabba l-eliminazzjoni ta' ledipasvir fil-halib.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Studji ta' valutazzjoni tar-riskju ambjentali urew li ledipasvir għandu l-potenzjal li jkun persistenti hafna u bjoakkumulattiv hafna (vPvB, very persistent and very bioaccumulative) fl-ambjent (ara sezzjoni 6.6).

Sofosbuvir

Fi studji tossikologiċi dwar doži ripetuti fil-firien u fil-klieb, doži għoljin ta' tahlita diastereomerika 1:1 ikkawżat effetti avversi fil-fwied (fil-klieb) u fil-qalb (fil-firien) u reazzjonijiet gastrointestinali (fil-klieb). L-esponiment għal sofosbuvir fi studji dwar annimali gerriema ma setax jiġi osservat x'aktarx minhabba l-attività għolja ta' esterase; madankollu, l-esponiment għall-metabolit maġġuri GS-331007 f'doži li jikkawżaw effetti avversi kien 16-il darba (fil-firien) u 71 darba (fil-klieb) oghla mill-esponiment kliniku f'doża ta' 400 mg ta' sofosbuvir. L-ebda sejbiet fil-fwied jew fil-qalb ma ġew osservati fi studji dwar tossiċità kronika f'esponimenti 5 darbiet (fil-firien) u 16-il darba (fil-klieb) oghla mill-esponiment kliniku. L-ebda sejbiet fil-fwied jew fil-qalb ma ġew osservati fi studji dwar ir-riskju ta' kanċer ta' sentejn f'esponimenti 17-il darba (fil-ġrieden) u 9 darbiet (fil-firien) oghla mill-esponiment kliniku.

Sofosbuvir ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni f'sensiela ta' assaġġi *in vitro* jew *in vivo*, li kienu jinkludu mutaġeniċità batterjali, aberrazzjoni fil-kromożomi bl-użu ta' limfoċiti tad-demem periferali uman u assaġġi tal-mikronuklei tal-ġrieden *in vivo*.

Studji dwar ir-riskju ta' kanċer fil-ġrieden u l-firien ma jindikaw l-ebda riskju ta' kanċer ta' sofosbuvir mogħti f'doži sa 600 mg/kg/jum fil-ġrieden u 750 mg/kg/jum fil-firien. L-esponiment għal GS-331007 f'dawn l-istudji kien sa 17-il darba (fil-ġrieden) u 9 darbiet (fil-firien) oghla mill-esponiment kliniku f'doża ta' 400 mg ta' sofosbuvir.

Sofosbuvir ma kellu l-ebda effett fuq il-vijabilità embrijufetali jew fuq il-fertilità fil-firien u ma kienx teratoġeniku fi studji dwar l-iżvilupp fil-firien u fil-fniek. L-ebda effett avvers fuq l-imġiba, ir-riproduzzjoni, jew l-iżvilupp tal-frieħ fil-firien ma ġew irrappuratati. Fi studji fil-fniek, l-esponiment għal sofosbuvir kien ta' 6 darbiet tal-esponiment kliniku mistenni. Fi studji fil-firien, l-esponiment għal sofosbuvir ma setax jiġi determinat iżda l-marġni tal-esponiment ibbażati fuq il-metabolit maġġuri uman kienu bejn wieħed u ieħor 5 darbiet oghla mill-esponiment kliniku b'doża ta' 400 mg ta' sofosbuvir.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Copovidone
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol parzjalment idrolizzat
Titanium dioxide
Macrogol
Talc
Sunset yellow FCF (E110) (Harvoni 90 mg/400 mg pillola miksija b'rita biss)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

6 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

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

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin:

- kartun ta' barra li fihom flixxun 1 ta' 28 pillola miksija b'rita
- u għall-pilloli ta' 90 mg/400 mg biss; kartun ta' barra li fihom 84 (3 fliexken ta' 28) pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali 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.

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3).

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/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Novembru 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 01 ta' Awwissu 2019

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

Harvoni 33.75 mg/150 mg granijiet miksijin f'qartas
Harvoni 45 mg/200 mg granijiet miksijin f'qartas

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Harvoni 33.75 mg/150 mg granijiet miksijin f'qartas

Kull qartas fih 33.75 mg ledipasvir u 150 mg sofosbuvir.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull qartas fih 220 mg ta' lactose (bhala monohydrate).

Harvoni 45 mg/200 mg granijiet miksijin f'qartas

Kull qartas fih 45 mg ledipasvir u 200 mg sofosbuvir.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull qartas fih 295 mg ta' lactose (bhala monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet miksijin f'qartas.

Granijiet oranġjo, miksijin f'qartas.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Harvoni huwa indikat għat-trattament ta' epatite C kronika (CHC - chronic hepatitis C) f'pazjenti adulti u f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Harvoni f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar hija bbażata fuq il-piż (kif iddettaljat fit-Tabella 2) u tista' tittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Tabella 1: Tul tal-kura rrakkomandat għal Harvoni u l-użu rrakkomandat ta' ribavirin mogħti fl-istess hin għal ċerti sottogruppi

Popolazzjoni ta' pazjenti (inklużi pazjenti koinfettati bl-HIV)	Kura u tul
<i>Pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar^a b'CHC tal-ġenotip 1, 4, 5 jew 6</i>	
Pazjenti mingħajr ċirrozi	Harvoni għal 12-il ġimgħa. - Harvoni għal 8 ġimgħat jistgħu jiġu kkunsidrati f'pazjenti infettati ta' ġenotip 1 li ma rċivewx kura fil-passat (ara sezzjoni 5.1, studju ION-3).
Pazjenti b'ċirrozi kumpensata	Harvoni + ribavirin ^{b,c} għal 12-il ġimgħa jew Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 24 ġimgħa. - Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 12-il ġimgħa jistgħu jiġu kkunsidrati għal pazjenti li huma kkunsidrati li huma f'riskju baxx ta' progressjoni tal-marda klinika u li jkollhom għażliet ta' kura sussegwenti mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).
Pazjenti wara li jkollhom trapjant tal-fwied mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kumpensata	Harvoni + ribavirin ^{b,c} għal 12-il ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). - Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 12-il ġimgħa (f'pazjenti mingħajr ċirrozi) jew 24 ġimgħa (f'pazjenti b'ċirrozi) jistgħu jiġu kkunsidrati għal pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal, jew intolleranti għal ribavirin.
Pazjenti b'ċirrozi dikumpensata, irrispettivament mill-istat tat-trapjant	Harvoni + ribavirin ^d għal 12-il ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). - Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 24 ġimgħa jista' jiġi kkunsidrat għal pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal, jew intolleranti għal ribavirin.
<i>Pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar^a b'CHC tal-ġenotip 3</i>	
Pazjenti b'ċirrozi kumpensata u/jew li ma hadmitx fuqhom kura fil-passat	Harvoni + ribavirin ^b għal 24 ġimgħa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

a Ara t-Tabella 2 għal rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ta' Harvoni bbażati fuq il-piż għal pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar.

b Adulti: ribavirin ibbażat fuq il-piż (< 75 kg = 1,000 mg u ≥ 75 kg = 1,200 mg), mogħti mill-ħalq f'żewġ dozi maqsumin mal-ikel.

c Pazjenti pedjatriċi: għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ta' ribavirin ara t-Tabella 4 hawn taht.

d Għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ta' ribavirin f'pazjenti adulti b'ċirrozi dikumpensata, ara t-Tabella 3 hawn taht.

Tabella 2: Dożaġġ għal pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar li jużaw Harvoni granijiet orali*

Piż tal-Ġisem (kg)	Dożaġġ ta' Granijiet Orali f'Qartas	Ledipasvir/Sofosbuvir Doża ta' Kuljum
≥ 35	żewġ qartas ta' 45 mg/200 mg ta' granijiet darba kuljum	90 mg/400 mg/jum
17 sa < 35	qartas wieħed ta' 45 mg/200 mg ta' granijiet darba kuljum	45 mg/200 mg/jum
< 17	qartas wieħed ta' 33.75 mg/150 mg ta' granijiet darba kuljum	33.75 mg/150 mg/jum

* Harvoni huwa disponibbli wkoll bħala 45 mg/200 mg u 90 mg/400 mg pilloli miksija b'rita (ara sezzjoni 5.1). Jekk joghġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Harvoni pilloli miksija b'rita

Tabella 3: Gwida għal dożaġġ ta' ribavirin meta jinghata flimkien ma' Harvoni lill-pazjenti adulti b'ċirrozi dikumpensata

Pazjent	Doża ta' ribavirin*
Ċirrozi Child-Pugh-Turcotte (CPT) Klassi B qabel it-trapjant	1,000 mg kuljum għall-pazjenti ta' < 75 kg u 1,200 mg għal daww li jiżnu ≥ 75 kg
Ċirrozi CPT Klassi Ċ qabel it-trapjant Ċirrozi CPT Klassi B jew Ċ wara t-trapjant	Doża tal-bidu ta' 600 mg, li tista' tiġi ttitrata sa massimu ta' 1,000/1,200 mg (1,000 mg għall-pazjenti li jiżnu < 75 kg u 1,200 mg għall-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

* Jekk doża aktar normalizzata ta' ribavirin (skont il-piż u l-funzjoni renali) ma tkunx tista' tintlaħaq minhabba raġunijiet ta' tollerabilità, għandhom jiġu kkunsidrati 24 ġimgħa ta' Harvoni + ribavirin sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' rikaduta.

Għal adulti meta ribavirin jiżdied ma' Harvoni, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin.

F'pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar, huwa rakkomandat id-dożaġġ ta' ribavirin li ġej fejn ribavirin ikun maqsum f'żewġ dożi ta' kuljum u jinghata mal-ikel:

Tabella 4: Gwida għal dożaġġ ta' ribavirin meta jinghata flimkien ma' Harvoni lil pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar

Piż tal-ġisem kg	Doża ta' Ribavirin*
< 47	15-il mg/kg/jum
47-49	600 mg/jum
50-65	800 mg/jum
66-74	1,000 mg/jum
> jew = 75	1,200 mg/jum

* Id-dożaġġ ta' kuljum ta' ribavirin huwa bbażat fuq il-piż u mogħti mill-halq f'żewġ dożi maqsumin mal-ikel.

Tibdil fid-doża ta' ribavirin f'adulti li jieħdu 1,000-1,200 mg kuljum

Jekk Harvoni jintuża flimkien ma' ribavirin u jekk pazjent ikollu reazzjoni avversa serja potenzjalment relatata ma' ribavirin, id-doża ta' ribavirin għandha tiġi mibdula jew titwaqqaf, jekk ikun xieraq, sakemm ir-reazzjoni avversa tbatti jew tonqos fis-severità. Tabella 5 tipprovdi linji gwida għal tibdil fid-doża u l-waqqien tad-doża abbażi tal-koncentrazzjoni tal-emoglobina u l-istat kardijaku tal-pazjent.

Tabella 5: Linja gwida għal tibdil fid-doża ta' ribavirin għall-ghoti flimkien ma' Harvoni fl-adulti

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

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

Popolazzjoni pedjatrika b'età ta' < 3 snin

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Harvoni f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' < 3 snin ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Doża maqbuża

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk isehh rimettar sa 5 sigħat mid-dożaġġ, għandha tittiehed doża addizzjonali. Jekk rimettar isehh iktar minn 5 sigħat wara d-dożaġġ, ma tkun meħtieġa l-ebda doża addizzjonali (ara sezzjoni 5.1).

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-rata tal-filtrazzjoni glomerulari [eGFR - estimated glomerular filtration rate] ta' $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) u b'mard tal-kliewi li jinsab fl-aħħar stadju (ESRD - end stage renal disease) li jkunu jeħtieġu d-dijalizi. Harvoni jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjoni 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Harvoni mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-fwied (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klassi A, B jew C) (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ledipasvir/sofosbuvir ġew determinati f'pazjenti b'cirrozi dikumpensata (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Harvoni jista' jittiehed jew mal-ikel jew mingħajr l-ikel.

Bħala għajnuna biex tibla' Harvoni granijiet orali tista' tuża ikel jew ilma kif iddettaljat hawn taht. Inkella, tista' tibla' Harvoni mingħajr ikel jew ilma.

Kif tiehu Harvoni granijiet mal-ikel biex jgħinek tiblagħhom

Biex il-granijiet jingħataw mal-ikel biex ikun aktar faċli li l-granijiet jinbelgħu, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex iferrxu l-granijiet fuq kuċċarina wahda jew aktar ta' ikel artab mhux aċiduż fi jew taht temperatura ambjentali. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu Harvoni granijiet fi żmien 30 minuta minn meta jhalltuhom bil-mod mal-ikel u biex jibilgħu l-kontenut kollu mingħajr ma jomogħdu biex jevitaw toġhma morra. Eżempji ta' ikel mhux aċiduż jinkludu gulepp taċ-ċikkulata, patata maxx u ġelat.

Kif tiehu Harvoni granijiet mal-ilma biex jgħinek tiblagħhom

Biex jingħataw mal-ilma, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li l-granijiet jistgħu jittieħdu direttament fil-halq u jinbelgħu mal-ilma.

Kif tiehu Harvoni granijiet mingħajr l-ikel jew l-ilma

Biex il-granijiet jingħataw mingħajr ikel jew ilma, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li l-granijiet jistgħu jittieħdu direttament fil-halq u jinbelgħu. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilgħu l-kontenut kollu mingħajr ma jogħomdu (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Għoti flimkien ma' rosuvastatin (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ma' indutturi qawwija ta' P-gp

Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' P-glikoproteina (P-gp) fl-imsaren (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin u St. John's wort). L-għoti flimkien se jnaqqas b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet ta' ledipasvir u sofosbuvir fil-plasma u jista' jirriżulta f'telf fl-effikaċja ta' Harvoni (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Attività speċifika tal-ġenotip

Dwar korsijiet rakkomandati b'ġenotipi tal-HCV differenti, ara sezzjoni 4.2. Dwar attività viroloġika u klinika speċifika għall-ġenotip, ara sezzjoni 5.1.

Id-data klinika biex tappoġġa l-użu ta' Harvoni f'adulti infettati bil-ġenotip 3 tal-HCV hija limitata (ara sezzjoni 5.1). L-effikaċja relattiva ta' kors ta' 12-il ġimgħa li jikkonsisti minn ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, imqabbel ma' kors ta' 24 ġimgħa ta' sofosbuvir + ribavirin ma ġietx investigata. Perjodu konservattiv ta' 24 ġimgħa ta' terapija hu rakkomandat fil-pazjenti kollha b'ġenotip 3 li ħadu l-kura qabel u dawk b'ġenotip 3 li qatt ma rċiew kura fil-passat li għandhom ċirrozi (ara sezzjoni 4.2). F'infezzjoni bil-ġenotip 3, l-użu ta' Harvoni (dejjem flimkien ma' ribavirin) għandu jitqies biss għal pazjenti li huma kkunsidrati li huma f'riskju għoli ta' progressjoni tal-marda klinika u li ma jkollhomx għażliet ta' kura alternattivi.

Id-data klinika biex tappoġġa l-użu ta' Harvoni f'adulti infettati bil-ġenotip 2 u 6 tal-HCV hija limitata (ara sezzjoni 5.1).

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 seħħet fi żmien sigħat sa jiem, iżda każijiet b'ħin itwal għall-bidu ġew osservati l-biċċa l-kbira sa ġimgħtejn wara l-bidu tat-trattament għal HCV.

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

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

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

Użu f'pazjenti dijabetiċi

Pazjenti dijabetiċi jista' jkollhom kontroll aħjar tal-glucose, li potenzjalment iwassal għal ipoglicemija sintomatika, wara li jinbeda trattament għall-HCV bi trattament antivirali li jaġixxi b'mod dirett. Il-livelli tal-glucose ta' pazjenti dijabetiċi li jibdew terapija antivirali li taġixxi b'mod dirett għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, b'mod partikolari fl-ewwel 3 xhur, u l-medikazzjoni diabetika tagħhom għandha tiġi mmodifikata meta jkun meħtieġ. It-tabib responsabbli għall-kura diabetika tal-pazjent għandu jiġi infurmat meta tinbeda terapija antivirali li taġixxi b'mod dirett.

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

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

Kura ta' pazjenti b'espozizzjoni minn qabel għal antivirali kontra HCV li jaġixxu b'mod dirett

F'pazjenti li ma ħadmitx fuqhom kura b'ledipasvir/sofosbuvir, l-għażla ta' mutazzjonijiet ta' reżistenza għal NS5A li jnaqqsu sostanzjalment is-suxxettibilità għal ledipasvir hija osservata fil-maġġoranza tal-każijiet (ara sezzjoni 5.1). *Data* limitata tindika li dawn il-mutazzjonijiet NS5A ma jerġghux lura għan-normal waqt segwitu fit-tul. Bhalissa m'hemmx *data* li tappoġġja l-effettività ta' kura mill-ġdid ta' pazjenti li ma ħadimx fuqhom ledipasvir/sofosbuvir b'kors sussegwenti li jkun fih inibitur ta' NS5A. Bl-istess mod, bhalissa m'hemmx *data* li tappoġġja l-effettività ta' inibituri tal-protease NS3/4A f'pazjenti li fil-passat ma ħadmitx fuqhom terapija li kienet tinkludi inibitur tal-protease NS3/4A. Għalhekk pazjenti bħal dawn jistgħu jkunu dipendenti fuq klassijiet oħra ta' prodotti mediċinali għat-tneħħija ta' infezzjoni b'HCV. Konsegwentement, għandha tingħata konsiderazzjoni għal kura aktar fit-tul lil pazjenti b'għażliet ta' kura sussegwenti mill-ġdid incerti.

Indeboliment tal-kliewi

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m²) u ESRD li kienu jehtiegu emodjalisi. Harvoni jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2). Meta Harvoni jintuża flimkien ma' ribavirin, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin għal pazjenti b'eliminazzjoni tal-kreatinina (CrCl) < 50 mL/min (ara sezzjoni 5.2).

Adulti b'ċirrozi dikompensata u/jew li jkunu qegħdin jistennew trapjant tal-fwied jew wara trapjant tal-fwied

L-effikaċja ta' ledipasvir/sofosbuvir f'pazjenti infettati bil-ġenotip 5 jew ġenotip 6 tal-HCV b'ċirrozi dikompensata u/jew li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied jew wara t-trapjant tal-fwied, ma ġietx investigata. Il-kura b'Harvoni għandha tiġi ggwidata minn evalwazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali għall-pazjent individwali.

L-użu ma' indutturi moderati ta' P-gp

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

L-użu ma' ċerti korsijiet antiretrovirali tal-HIV

Harvoni ntweri li jżid l-esponiment għal tenofovir, speċjalment meta użat flimkien ma' kors tal-HIV li fih tenofovir disoproxil fumarate u enhancer farmakokinetiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambjent ta' Harvoni u enhancer farmakokinetiku ma' gietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-ġħoti flimkien ta' Harvoni 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 partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li jirċievu Harvoni 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.

L-użu ma' inibituri ta' HMG-CoA reductase

L-ġħoti flimkien ta' Harvoni u inibituri ta' HMG-CoA reductase (statins) jista' jżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni tal-istatin, li żżid ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijoloži (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjoni pedjatrika

Harvoni mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' < 3 snin, għax is-sigurtà u l-effikaċja ma' ġewx determinati f'din il-popolazzjoni.

Eċċipjenti

Harvoni fih is-sustanza koloranti azo sunset yellow FCF (E110), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi. Fih ukoll lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew għandhom problemi biex jassorbu l-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

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

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

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

Potenzjal għal Harvoni li jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn

Ledipasvir huwa inibitur *in vitro* tat-trasportatur tal-mediċina P-gp u tal-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP – breast cancer resistance protein) u jista' jżid l-assorbiment mill-imsaren ta' sottotrati mogħtija fl-istess ħin għal dawn it-trasportaturi.

Potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw Harvoni

Ledipasvir u sofosbuvir huma sottotrati ta' trasportatur tal-mediċina P-gp u BCRP filwaqt li GS-331007 mhuwiex.

Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' P-gp (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin u St. John's wort) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' ledipasvir u sofosbuvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' ledipasvir/sofosbuvir u għalhekk huma kontraindikati ma' Harvoni (ara sezzjoni 4.3). Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati ta' P-gp fl-imsaren (eż. oxcarbazepine) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' ledipasvir u

sofosbuvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Harvoni. L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali bħal dawn mhuwiex rakkomandat ma' Harvoni (ara sezzjoni 4.4). L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu P-gp u/jew BCRP jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' ledipasvir u sofosbuvir fil-plażma mingħajr ma jżid il-konċentrazzjoni ta' GS-331007 fil-plażma; Harvoni jista' jingħata flimkien ma' P-gp u/jew ma' inibituri ta' BCRP. Mhumiex mistennija interazzjonijiet tal-prodott mediċinali ma' ledipasvir/sofosbuvir li huma klinikament sinifikanti medjati minn enzimi CYP450 jew UGT1A1.

Pazjenti kkurati b'antagonisti tal-vitamina K

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

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

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

Interazzjonijiet bejn Harvoni u prodotti mediċinali oħrajn

It-Tabella 6 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-ekwivalenza). L-interazzjonijiet tal-prodott mediċinali deskritti huma bbażati fuq studji mwettqa b'ledipasvir/sofosbuvir jew ledipasvir u sofosbuvir bħala sustanzi individwali, jew huma interazzjonijiet imbassra tal-prodott mediċinali li jistgħu jseħħu b'ledipasvir/sofosbuvir. It-tabella ma tinkludix kollox.

Tabella 6: Interazzjonijiet bejn Harvoni u prodotti mediċinali oħrajn

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
<i>AGENTI LI JNAQQSU L-ACIDI</i>		
		Is-solubilità ta' ledipasvir tonqos hekk kif il-pH jiżdied. Prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastriku huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' ledipasvir.
<i>Antaċidi</i>		
eż. Aluminium jew magnesium hydroxide; calcium carbonate	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> $\downarrow$ Ledipasvir $\leftrightarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ GS-331007 (Żieda fil-pH gastriku)	Huwa rakkomandat li l-ghoti ta' antaċidu u Harvoni jiġi separat b'4 sigħat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Harvoni
Antagonisti tar-riċetturi H ₂		Antagonisti tar-riċetturi H ₂ jistgħu jingħataw fl-istess ħin ma' jew f'ħinijiet differenti minn dawg ta' Harvoni f' doża li ma taqbiżx doži komparabbli ma' famotidine 40 mg darbtejn kuljum.
Famotidine (40 mg doża waħda)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^c / sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^{c, d} Famotidine ddożat fl-istess ħin ma' Harvoni ^d Cimetidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.80 (0.69, 0.93) ↔ AUC 0.89 (0.76, 1.06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1.15 (0.88, 1.50) ↔ AUC 1.11 (1.00, 1.24) GS-331007 ↔ C _{max} 1.06 (0.97, 1.14) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.11) (Żieda fil-pH gastriku)	
Famotidine (40 mg doża waħda)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^c / sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^{c, d} Famotidine ddożat 12-il siegħa qabel Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.83 (0.69, 1.00) ↔ AUC 0.98 (0.80, 1.20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.00 (0.76, 1.32) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.10) GS-331007 ↔ C _{max} 1.13 (1.07, 1.20) ↔ AUC 1.06 (1.01, 1.12) (Żieda fil-pH gastriku)	
Inibituri tal-pompa tal-protoni		
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^c / sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^c Omeprazole ddożat fl-istess ħin ma' Harvoni Lansoprazole ^e Rabeprazole ^e Pantoprazole ^e Esomeprazole ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.89 (0.61, 1.30) ↓ AUC 0.96 (0.66, 1.39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.12 (0.88, 1.42) ↔ AUC 1.00 (0.80, 1.25) GS-331007 ↔ C _{max} 1.14 (1.01, 1.29) ↔ AUC 1.03 (0.96, 1.12) (Żieda fil-pH gastriku)	Doži ta' inibituri tal-pompa tal-protoni komparabbli ma' omeprazole 20 mg jistgħu jingħataw fl-istess ħin ma' Harvoni. Inibituri tal-pompa tal-protoni ma għandhomx jittiehdu qabel Harvoni.
ANTIARRITMIĊI		
Amiodarone	L-effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' amiodarone, sofosbuvir u ledipasvir mhuwiex magħruf.	L-għoti 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' Harvoni (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Harvoni
Digoxin	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-għoti flimkien ta' Harvoni ma' digoxin jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' digoxin. Jehtieg li tingħata kawtela u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' digoxin meta jingħata fl-istess hin ma' Harvoni.
ANTI-KOAGULANTI		
Dabigatran etexilate	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inibizzjoni ta' P-gp)	Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku, u li wiehed ifittex għal sinjali ta' fsada u anemija, meta dabigatran etexilate jingħata fl-istess hin ma' Harvoni. Test tal-koagulazzjoni jgħin sabiex jidentifika pazjenti b'riskju miżjud ta' fsada dovut għal espożizzjoni miżjuda għal dabigatran.
Antagonisti tal-vitamina K	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR bl-antagonisiti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'Harvoni.
MEDIĊINI ANTIKONVULŻIVI		
Phenytoin Phenobarbital	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikata ma' phenobarbital u phenytoin (ara sezzjoni 4.3).
Carbamazepine	L-interazzjoni ma' gietx studjata <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir <i>Osservata:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.52 (0.43, 0.62) ↓ AUC 0.52 (0.46, 0.59) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{max} 1.04 (0.97, 1.11) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.04) C _{min} (NA) (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikata ma' carbamazepine (ara sezzjoni 4.3).
Oxcarbazepine	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-għoti flimkien ta' Harvoni ma' oxcarbazepine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' ledipasvir u sofosbuvir, u dan iwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Harvoni. Għoti flimkien bħal dan mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Harvoni
ANTIMIKOBATTERJALI		
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^d	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Osservata:</i> Ledipasvir ↓ C_{max} 0.65 (0.56, 0.76) ↓ AUC 0.41 (0.36, 0.48) (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikata ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.3).
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^d	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Osservata:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) GS-331007 ↔ C_{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) (Induzzjoni ta' P-gp)	
Rifabutin	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir <i>Osservata:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.64 (0.53, 0.77) ↓ AUC 0.76 (0.63, 0.91) C_{min} (NA) GS 331007 ↔ C_{max} 1.15 (1.03, 1.27) ↔ AUC 1.03 (0.95, 1.12) C_{min} (NA) (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikata ma' rifabutin (ara sezzjoni 4.3).
Rifapentine	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-għoti flimkien ta' Harvoni ma' rifapentine hu mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni ta' ledipasvir u sofosbuvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Harvoni. Għoti flimkien bħal dan mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
<i>SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI</i>		
Midazolam (2.5 mg doża waħda)/ ledipasvir (90 mg doża waħda)	<i>Osservata:</i> Midazolam ↔ C _{max} 1.07 (1.00, 1.14) ↔ AUC 0.99 (0.95, 1.04) (Inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew midazolam mhu meħtieġ.
Ledipasvir (90 mg darba kuljum)	Midazolam ↔ C _{max} 0.95 (0.87, 1.04) ↔ AUC 0.89 (0.84, 0.95) (Induzzjoni ta' CYP3A) <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	
<i>MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITORI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE</i>		
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C _{max} 0.87 (0.79, 0.97) ↔ AUC 0.90 (0.84, 0.96) ↔ C _{min} 0.91 (0.83, 0.99) Emtricitabine ↔ C _{max} 1.08 (0.97, 1.21) ↔ AUC 1.05 (0.98, 1.11) ↔ C _{min} 1.04 (0.98, 1.11) Tenofovir ↑ C _{max} 1.79 (1.56, 2.04) ↑ AUC 1.98 (1.77, 2.23) ↑ C _{min} 2.63 (2.32, 2.97) Ledipasvir ↓ C _{max} 0.66 (0.59, 0.75) ↓ AUC 0.66 (0.59, 0.75) ↓ C _{min} 0.66 (0.57, 0.76) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.94 (0.81, 1.10) GS-331007 ↔ C _{max} 0.86 (0.76, 0.96) ↔ AUC 0.90 (0.83, 0.97) ↔ C _{min} 1.07 (1.02, 1.13)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Harvoni
Emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 25 mg/ 300 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^{c, d}	Emtricitabine ↔ C_{max} 1.02 (0.98, 1.06) ↔ AUC 1.05 (1.02, 1.08) ↔ C_{min} 1.06 (0.97, 1.15) Rilpivirine ↔ C_{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 1.02 (0.94, 1.11) ↔ C_{min} 1.12 (1.03, 1.21) Tenofovir ↔ C_{max} 1.32 (1.25, 1.39) ↑ AUC 1.40 (1.31, 1.50) ↑ C_{min} 1.91 (1.74, 2.10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.01 (0.95, 1.07) ↔ AUC 1.08 (1.02, 1.15) ↔ C_{min} 1.16 (1.08, 1.25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.05 (0.93, 1.20) ↔ AUC 1.10 (1.01, 1.21) GS-331007 ↔ C_{max} 1.06 (1.01, 1.11) ↔ AUC 1.15 (1.11, 1.19) ↔ C_{min} 1.18 (1.13, 1.24)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil fumarate.
Abacavir/ lamivudine (600 mg/ 300 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^{c, d}	Abacavir ↔ C_{max} 0.92 (0.87, 0.97) ↔ AUC 0.90 (0.85, 0.94) Lamivudine ↔ C_{max} 0.93 (0.87, 1.00) ↔ AUC 0.94 (0.90, 0.98) ↔ C_{min} 1.12 (1.05, 1.20) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.10 (1.01, 1.19) ↔ AUC 1.18 (1.10, 1.28) ↔ C_{min} 1.26 (1.17, 1.36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.08 (0.85, 1.35) ↔ AUC 1.21 (1.09, 1.35) GS-331007 ↔ C_{max} 1.00 (0.94, 1.07) ↔ AUC 1.05 (1.01, 1.09) ↔ C_{min} 1.08 (1.01, 1.14)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew abacavir/ lamivudine.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TAL-PROTEASE TAL-HIV		
Atazanavir imsaħħaħ b'ritonavir (300 mg/ 100 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^{c, d}	Atazanavir ↔ C_{max} 1.07 (1.00, 1.15) ↔ AUC 1.33 (1.25, 1.42) ↑ C_{min} 1.75 (1.58, 1.93) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.98 (1.78, 2.20) ↑ AUC 2.13 (1.89, 2.40) ↑ C_{min} 2.36 (2.08, 2.67) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0.96 (0.88, 1.05) ↔ AUC 1.08 (1.02, 1.15) GS-331007 ↔ C_{max} 1.13 (1.08, 1.19) ↔ AUC 1.23 (1.18, 1.29) ↔ C_{min} 1.28 (1.21, 1.36)	Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Harvoni jew atazanavir (imsaħħaħ b'ritonavir). Għall-kombinazzjoni ta' tenofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, jekk jogħġbok ara hawn taħt.
Atazanavir imsaħħaħ b'ritonavir (300 mg/ 100 mg darba kuljum) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum)^c/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum)^{c, d} Iddożat fl-istess ħin^f	Atazanavir ↔ C_{max} 1.07 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.27 (1.18, 1.37) ↑ C_{min} 1.63 (1.45, 1.84) Ritonavir ↔ C_{max} 0.86 (0.79, 0.93) ↔ AUC 0.97 (0.89, 1.05) ↑ C_{min} 1.45 (1.27, 1.64) Emtricitabine ↔ C_{max} 0.98 (0.94, 1.02) ↔ AUC 1.00 (0.97, 1.04) ↔ C_{min} 1.04 (0.96, 1.12) Tenofovir ↑ C_{max} 1.47 (1.37, 1.58) ↔ AUC 1.35 (1.29, 1.42) ↑ C_{min} 1.47 (1.38, 1.57) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.68 (1.54, 1.84) ↑ AUC 1.96 (1.74, 2.21) ↑ C_{min} 2.18 (1.91, 2.50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.01 (0.88, 1.15) ↔ AUC 1.11 (1.02, 1.21) GS-331007 ↔ C_{max} 1.17 (1.12, 1.23) ↔ AUC 1.31 (1.25, 1.36) ↑ C_{min} 1.42 (1.34, 1.49)	Meta mogħti ma' tenofovir disoproxil fumarate użat flimkien ma' atazanavir/ritonavir, Harvoni żied il-konċentrazzjoni ta' tenofovir. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambjent ta' Harvoni u enhancer farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) ma' gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela b'monitoraġġ renali frekwenti, jekk alternattivi oħrajn ma' jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4). Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir jiżdiedu wkoll, b'riskju ta' żieda fil-livelli tal-bilirubina/icterus. Dak ir-riskju jerga' hu oghla jekk ribavirin jintuża bħala parti mill-kura għal HCV.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
Darunavir imsaħħaħ b'ritonavir (800 mg/ 100 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^d	Darunavir ↔ C_{max} 1.02 (0.88, 1.19) ↔ AUC 0.96 (0.84, 1.11) ↔ C_{min} 0.97 (0.86, 1.10) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.45 (1.34, 1.56) ↑ AUC 1.39 (1.28, 1.49) ↑ C_{min} 1.39 (1.29, 1.51)	Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Harvoni jew darunavir (imsaħħaħ b'ritonavir). Għall-kombinazzjoni ta' tenofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, jekk jogħġbok ara hawn taħt.
Darunavir imsaħħaħ b'ritonavir (800 mg/ 100 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum)	Darunavir ↔ C_{max} 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) GS-331007 ↔ C_{max} 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30)	
Darunavir imsaħħaħ b'ritonavir (800 mg/ 100 mg darba kuljum) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum)^{e/} sofosbuvir (400 mg darba kuljum)^{e, d} Iddożat fl-istess hin^f	Darunavir ↔ C_{max} 1.01 (0.96, 1.06) ↔ AUC 1.04 (0.99, 1.08) ↔ C_{min} 1.08 (0.98, 1.20) Ritonavir ↔ C_{max} 1.17 (1.01, 1.35) ↔ AUC 1.25 (1.15, 1.36) ↑ C_{min} 1.48 (1.34, 1.63) Emtricitabine ↔ C_{max} 1.02 (0.96, 1.08) ↔ AUC 1.04 (1.00, 1.08) ↔ C_{min} 1.03 (0.97, 1.10) Tenofovir ↑ C_{max} 1.64 (1.54, 1.74) ↑ AUC 1.50 (1.42, 1.59) ↑ C_{min} 1.59 (1.49, 1.70) Ledipasvir ↔ C_{max} 1.11 (0.99, 1.24) ↔ AUC 1.12 (1.00, 1.25) ↔ C_{min} 1.17 (1.04, 1.31) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.63 (0.52, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.65, 0.82) GS-331007 ↔ C_{max} 1.10 (1.04, 1.16) ↔ AUC 1.20 (1.16, 1.24) ↔ C_{min} 1.26 (1.20, 1.32)	Meta mogħti ma' darunavir/ritonavir użat flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate, Harvoni zied il-konċentrazzjoni ta' tenofovir. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambjent ta' Harvoni u enhancer farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) ma' gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela b'monitoraġġ renali frekwenti, jekk alternattivi oħrajn ma' jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
Lopinavir imsaħħaħ b'ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Meta mogħti ma' lopinavir/ritonavir użat flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate, Harvoni huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' tenofovir. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambjent ta' Harvoni u enhancer farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) ma' gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela b'monitoraġġ renali frekwenti, jekk alternattivi oħrajn ma' jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).
Tipranavir imsaħħaħ b'ritonavir	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' tipranavir (imsaħħaħ b'ritonavir) hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' ledipasvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Harvoni. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITORI TA' INTEGRASE		
Raltegravir (400 mg darbtejn kuljum)/ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0.82 (0.66, 1.02) ↔ AUC 0.85 (0.70, 1.02) ↑ C _{min} 1.15 (0.90, 1.46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0.92 (0.85, 1.00) ↔ AUC 0.91 (0.84, 1.00) ↔ C _{min} 0.89 (0.81, 0.98)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew raltegravir.
Raltegravir (400 mg darbtejn kuljum)/sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C _{min} 0.95 (0.81, 1.12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) GS-331007 ↔ C _{max} 1.09 (0.99, 1.19) ↔ AUC 1.02 (0.97, 1.08)	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^c	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir <i>Osservata:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0.88 (0.82, 0.95) ↔ AUC 1.02 (0.95, 1.09) ↑ C_{min} 1.36 (1.23, 1.49) Cobicistat ↔ C_{max} 1.25 (1.18, 1.32) ↑ AUC 1.59 (1.49, 1.70) ↑ C_{min} 4.25 (3.47, 5.22) Ledipasvir ↑ C_{max} 1.63 (1.51, 1.75) ↑ AUC 1.78 (1.64, 1.94) ↑ C_{min} 1.91 (1.76, 2.08) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1.33 (1.14, 1.56) ↑ AUC 1.36 (1.21, 1.52) GS-331007 ↑ C_{max} 1.33 (1.22, 1.44) ↑ AUC 1.44 (1.41, 1.48) ↑ C_{min} 1.53 (1.47, 1.59)	Meta mogħti ma' elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate, Harvoni huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' tenofovir. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambjent ta' Harvoni u enhancer farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela b'monitoraġġ renali frekwenti, jekk alternattivi oħrajn ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).
Dolutegravir	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża.
SUPPLIMENTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX		
St. John's wort	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikat ma' St. John's wort (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Harvoni
INIBITURI TA' HMG-CoA REDUCTASE		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Inibizzjoni ta' trasportaturi tal-mediċina OATP u BCRP)	L-għoti flimkien ta' Harvoni ma' rosuvastatin jista' jżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' rosuvastatin (żieda ta' diversi drabi fl-AUC) li hija assoċjata ma' riskju miżjud ta' mijopatija, inkluż rabdomijoloži. L-għoti flimkien ta' Harvoni ma' rosuvastatin hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	L-għoti flimkien ta' Harvoni ma' pravastatin jista' jżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' pravastatin li hija assoċjata mar-riskju miżjud ta' mijopatija. F'dawn il-pazjenti huwa rakkomandat kontroll kliniku u biokimiku u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.4).
Statins oħrajn	<i>Mistennija:</i> ↑ Statins	Interazzjonijiet ma' inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ma' jistgħux jiġu esklużi. Meta jingħataw flimkien ma' Harvoni, għandha tiġi kkunsidrata doża mnaqqsa ta' statins u għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi tal-istatins (ara sezzjoni 4.4).
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methadone	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Ledipasvir	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew methadone.
Methadone (Terapija ta' manteniment b'methadone [30 sa 130 mg/kuljum])/sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	R-methadone ↔ C _{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C _{min} 0.94 (0.77, 1.14) S-methadone ↔ C _{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C _{min} 0.95 (0.74, 1.22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.95 (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30 (1.00, 1.69) GS-331007 ↓ C _{max} 0.73 (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04 (0.89, 1.22)	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
IMMUNOSUPPRESSANTI		
Ciclosporin ^g	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew ciclosporin fil-bidu tal-ghoti tagħhom flimkien. Wara, jista' jkun meħtieġ monitoraġġ mill-qrib u l-possibiltà ta' aġġustament tad-doża ta' ciclosporin.
Ciclosporin (600 mg doża waħda)/sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^h	Ciclosporin ↔ C _{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) GS-331007 ↓ C _{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20)	
Tacrolimus	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Ledipasvir	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew tacrolimus fil-bidu tal-ghoti tagħhom flimkien. Wara, jista' jkun meħtieġ monitoraġġ mill-qrib u l-possibiltà ta' aġġustament tad-doża ta' tacrolimus.
Tacrolimus (5 mg doża waħda)/sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^h	Tacrolimus ↓ C _{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↑ AUC 1.09 (0.84, 1.40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) GS-331007 ↔ C _{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13)	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^d	Norelgestromin ↔ C_{max} 1.02 (0.89, 1.16) ↔ AUC 1.03 (0.90, 1.18) ↔ C_{min} 1.09 (0.91, 1.31) Norgestrel ↔ C_{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.99 (0.82, 1.20) ↔ C_{min} 1.00 (0.81, 1.23) Ethinyl estradiol ↑ C_{max} 1.40 (1.18, 1.66) ↔ AUC 1.20 (1.04, 1.39) ↔ C_{min} 0.98 (0.79, 1.22)	Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' 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 ↔ C_{max} 1.07 (0.94, 1.22) ↔ AUC 1.06 (0.92, 1.21) ↔ C_{min} 1.07 (0.89, 1.28) Norgestrel ↔ C_{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↑ AUC 1.19 (0.98, 1.45) ↑ C_{min} 1.23 (1.00, 1.51) Ethinyl estradiol ↔ C_{max} 1.15 (0.97, 1.36) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.26) ↔ C_{min} 0.99 (0.80, 1.23)	

- a. Proporzjon medju (90% CI) tal-parametri farmakokinetiċi tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien ma' mediċina waħda tal-istudju waħidha jew flimkien ma' żewġ mediċini tal-istudju. L-ebda effett = 1.00.
- b. L-istudji kollha dwar l-interazzjonijiet imwettqa f'voluntiera f'saħħithom.
- c. Mogħti bħala Harvoni.
- d. Medda ta' 70-143% li fiha ma jseħhu l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi.
- e. Dawn huma mediċini fi hdan il-klassi fejn interazzjonijiet simili jistgħu jiġu mbassra.
- f. Għoti mifruż (12-il siegħa l-bogħod minn xulxin) ta' atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate jew darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate u Harvoni ta' riżultati simili.
- g. Dan l-istudju twettaq fil-preżenza ta' żewġ mediċini antivirali oħrajn li jaġixxu b'mod dirett.
- h. Bijoequivalenza/Limitu tal-ekwivalenza 80-125%.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

Tqala

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

Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva. Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti b'ledipasvir jew sofosbuvir fuq l-iżvilupp fetal fil-firien u l-fniek. Madankollu, ma kienx possibbli li l-marġni tal-esponiment li ntlahqu għal sofosbuvir fil-firien jigu stmati b'mod sħiħ meta mqabbla mal-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

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

Treddiġh

Mhux magħruf jekk ledipasvir jew sofosbuvir u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Data farmakokinetika fl-annimali wriet li kien hemm l-eliminazzjoni ta' ledipasvir u l-metaboliti ta' sofosbuvir fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

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

Fertilità

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

Jekk ribavirin jingħata flimkien ma' Harvoni, il-kontraindikazzjonijiet dwar l-użu ta' ribavirin waqt it-tqala u t-treddiġh japplikaw (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Harvoni (mogħti waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin) m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu mgħarfa li għeja kienet iktar komuni f'pazjenti kkurati b'ledipasvir/sofosbuvir meta mqabbel ma' placebo.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà fl-adulti

Il-valutazzjoni tas-sigurtà ta' Harvoni fil-biċċa l-kbira kienet ibbażata fuq gabra ta' studji kliniċi ta' Fażi 3, mingħajr kontroll, li twettqu fuq 1,952 pazjent li rċievu Harvoni għal 8, 12 jew 24 ġimgħa, inklużi 872 pazjent li rċievu Harvoni flimkien ma' ribavirin.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqqfu l-kura għalkollox minhabba avvenimenti avversi kien ta' 0%, < 1% u 1% għal pazjenti li kienu qed jirċievu ledipasvir/sofosbuvir għal 8, 12 u 24 ġimgħa, rispettivament; u < 1%, 0%, u 2% għal pazjenti li kienu qed jirċievu kura ta' kombinazzjoni ta' ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal 8, 12 u 24 ġimgħa, rispettivament.

Fi studji kliniċi, għeja u wġiġh ta' ras kienu iktar komuni f'pazjenti kkurati b'ledipasvir/sofosbuvir meta mqabbel ma' placebo. Meta ledipasvir/sofosbuvir ġie studjat b'ribavirin, l-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina frekwenti għall-kura ta' kombinazzjoni ta' ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' ribavirin, mingħajr ma żdiedet il-frekwenza jew is-severità tar-reazzjonijiet avversi għall-medicina mistennija.

Lista ta' avvenimenti avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġejjin ġew identifikati b'Harvoni (Tabella 7). Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) jew rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi tal-medicina identifikati b'Harvoni

Frekwenza	Reazzjoni avversa tal-medicina
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni ħafna	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni	raxx
Mhux magħruf	aŋġjoedema
<i>Disturbi ġenerali:</i>	
Komuni ħafna	għeja

Adulti b'cirrozi dikumpensata u/jew li jkunu qegħdin jistennew trapjant tal-fwied jew wara trapjant tal-fwied

Il-profil tas-sigurtà ta' ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin għal 12 jew 24 ġimgħa f'adulti b'mard dikumpensat tal-fwied u/jew dawk ta' wara t-trapjant tal-fwied, ġew evalwati f'żewġ studji open-label (SOLAR-1 u SOLAR-2). Ma ġewx osservati reazzjonijiet avversi ġodda tal-medicina fost pazjenti b'cirrozi dikumpensata u/jew dawk wara trapjant tal-fwied u li kienu rëview ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin. Għalkemm avvenimenti avversi, li jinkludu avvenimenti avversi serji, sehhew aktar ta' spiss f'dan l-istudju meta mqabbla ma' studji li eskludew pazjenti dikumpensati u/jew pazjenti wara trapjant tal-fwied, l-avvenimenti avversi osservati kienu dawk mistennija bħala konsegwenzi kliniċi ta' mard avanzat tal-fwied u/jew trapjant, jew kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' ribavirin (ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji ta' dan l-istudju).

Sehh tnaqqis fl-emoglobina għal < 10 g/dL u < 8.5 g/dL matul il-kura minn 39% u 13% tal-pazjenti kkurati b'ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin, rispettivament. Ribavirin twaqqaf fi 15% tal-pazjenti.

7% ta' dawk li rëview trapjant tal-fwied kellhom modifika tal-medicini immunosoppressivi tagħhom.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Ledipasvir/sofosbuvir ingħata għal 12-il ġimgħa lil 18-il pazjent b'CHC ta' ġenotip 1 u indeboliment sever tal-kliwi fi studju open-label (Studju 0154). F'dan is-sett ta' data limitata dwar is-sigurtà klinika, ir-rata ta' avvenimenti avversi ma żdiditx b'mod ċar minn dak li hu mistenni f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi.

Is-sigurtà ta' Harvoni ġiet evalwata fi studju mhux ikkontrollat ta' 12-il ġimgħa li kien jinkludi 95 pazjent b'ESRD li kienu jehtieġu dijalisi (Studju 4063). F'dan l-ambjent, l-esponiment għall-metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir żdied b'20 darba, u dan jaqbez il-livelli li fihom ġew osservati reazzjonijiet avversi fi provi ta' qabel l-użu kliniku. F'dan is-sett ta' data limitata dwar is-sigurtà klinika, ir-rata ta' avvenimenti avversi u mwiet ma żdiditx b'mod ċar minn dak li hu mistenni f'pazjenti b'ESRD.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Harvoni fil-pazjenti pedjatriċi li għandhom 3 snin u aktar huma bbażati fuq data minn studju kliniku open-label ta' Fażi 2 (Studju 1116) li fih kienu rreġistrati 226 pazjent li ġew ittrattati b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12 jew 24 ġimgħa jew b'ledipasvir/sofosbuvir flimkien ma' ribavirin għal 24 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' ledipasvir/sofosbuvir fl-adulti (ara Tabella 7).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Arritmiji kardijaċi

Każijiet ta' bradikardija severa u mblokkar tal-qalb ġew osservati meta Harvoni jintuża ma' amiodarone u/jew medicini oħrajn li jbaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Disturbi fil-ġilda

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doži dokumentati ta' ledipasvir u sofosbuvir kienu 120 mg darbtejn kuljum għal 10 ijiem u doża waħda ta' 1,200 mg, rispettivament. F'dawn l-istudji fuq voluntiera f'saħħithom, ma kien hemm l-ebda effett hażin osservat f'dawn il-livelli ta' doża, u r-reazzjonijiet avversi kienu simili fil-frekwenza u fis-severità għal dawk irrapportati fil-gruppi tal-plaċebo. L-effetti ta' doži ogħla mhumiex magħrufin.

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali li jaġixxu b'mod dirett, Kodiċi ATC: J05AP51

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ledipasvir 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. Bħalissa, il-konferma bijokimika tal-inibizzjoni tal-NS5A minn ledipasvir mhijiex possibbli għaliex NS5A ma għandu ebda funzjoni enzimatika. Studji tal-għażla tar-reżistenza *in vitro* u ta' reżistenza inkroċjata jindikaw li ledipasvir jimmira l-NS5A bħala l-mod ta' azzjoni tiegħu.

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

Attività antivirali

Il-valuri ta' EC₅₀ ta' ledipasvir u sofosbuvir kontra sekwenzi ta' NS5A u NS5B li jikkodifikaw replikons ta' tul shih jew kimeriċi minn iżolati kliniċi huma muriġa fid-dettall f'Tabella 8. Il-preżenza ta' 40% serum uman ma kelli l-ebda effett fuq l-attività kontra HCV ta' sofosbuvir iżda naqqset l-attività kontra HCV ta' ledipasvir bi 12-il darba kontra replikons tal-ġenotip 1a tal-HCV.

Tabella 8: Attività ta' ledipasvir u sofosbuvir kontra replikons kimeriċi

Ġenotip tar-replikons	Attività ta' ledipasvir (EC ₅₀ , nM)		Attività ta' sofosbuvir (EC ₅₀ , nM)	
	Replikons stabbli	Replikons NS5A temporanji Medjan (medda) ^a	Replikons stabbli	Replikons NS5B temporanji Medjan (medda) ^a
Ġenotip 1a	0.031	0.018 (0.009-0.085)	40	62 (29-128)
Ġenotip 1b	0.004	0.006 (0.004-0.007)	110	102 (45-170)
Ġenotip 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Ġenotip 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Ġenotip 3a	168	-	50	81 (24-181)
Ġenotip 4a	0.39	-	40	-
Ġenotip 4d	0.60	-	-	-
Ġenotip 5a	0.15 ^b	-	15 ^b	-
Ġenotip 6a	1.1 ^b	-	14 ^b	-
Ġenotip 6c	264 ^b	-	-	-

a Replikons temporanji li jgħorru NS5A jew NS5B minn iżolati ta' pazjenti.

b Ir-replikons kimeriċi li jgħorru ġeni NS5A minn ġenotip 2b, 5a, 6a u 6c ntużaw għall-ittestjar ta' ledipasvir filwaqt li r-replikons kimeriċi li jgħorru ġeni NS5B minn ġenotip 2b, 5a jew 6a ntużaw għall-ittestjar ta' sofosbuvir.

Reżistenza

Koltura fiċ-ċelluli

HCV replikons b'suxxettibilità mnaqqa għal ledipasvir intgħażlu fil-koltura taċ-ċelluli għal ġenotipi 1a u 1b. Suxxettibilità mnaqqa għal ledipasvir giet assoċjata mas-sostituzzjoni NS5A primarja Y93H kemm fil-ġenotip 1a kif ukoll f'dak 1b. Barra minn hekk, żviluppat sostituzzjoni Q30E fir-replikons tal-ġenotip 1a. Mutagenesi diretta mis-sit ta' NS5A RAVs uriet li sostituzzjonijiet li jagħtu drabi ta' tibdil ta' > 100 u ≤ 1,000 fis-suxxettibilità għal ledipasvir huma Q30H/R, L31I/M/V, P32L u Y93T f'ġenotip 1a u P58D u Y93S f'ġenotip 1b; u sostituzzjonijiet li jagħtu drabi ta' tibdil ta' > 1,000 huma M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S f'ġenotip 1a u A92K u Y93H f'ġenotip 1b.

HCV replikons b'suxxettibilità mnaqqa għal sofosbuvir intgħażlu fil-koltura taċ-ċelluli għal ġenotipi multipli li jinkludu 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a u 6a. Suxxettibilità mnaqqa għal sofosbuvir giet assoċjata mas-sostituzzjoni NS5B primarja S282T fil-ġenotipi replikon kollha eżaminati. Mutagenesi diretta mis-sit tas-sostituzzjoni S282T f'replikons ta' 8 ġenotipi, irriżultat f'suxxettibilità mnaqqa ta' minn 2 sa 18-il darba għal sofosbuvir u naqqset il-kapaċità tar-replikazzjoni virali b'89% sa 99% meta mqabbla mal-wild-type korrispondenti.

Fi studji kliniċi – Adulti-Ġenotip 1

F'analizi miġbura ta' pazjenti li rċewew ledipasvir/sofosbuvir fi studji ta' Fażi 3 (ION-3, ION-1 u ION-2), 37 pazjent (29 b'ġenotip 1a u 8 b'ġenotip 1b) ikkwalifikaw għal analiżi ta' reżistenza minhabba falliment viroloġiku jew waqfien bikri tal-medicina tal-istudju u kellhom HCV RNA ta' > 1,000 IU/mL. Data ta' sekwenzjar profond NS5A u NS5B ta' wara l-linja bażi (cut off tal-assaġġ ta' 1%) kienet disponibbli għal 37/37 u 36/37 pazjent, rispettivament.

F'iżolati wara l-linja bażi ġew osservati varjanti assoċjati mar-reżistenza (RAVs – resistance-associated variants) NS5A minn 29/37 pazjent (22/29 ġenotip 1a u 7/8 ġenotip 1b) li ma rċewewx rispons viroloġiku sostnut (SVR - sustained virologic response). Mid-29 pazjent b'ġenotip 1a li kkwalifikaw għal provi tar-reżistenza, 22/29 (76%) pazjent laqgħu RAVs ta' NS5A wiehied jew aktar f'pożizzjonijiet K24, M28, Q30, L31, S38 u Y93 meta ma ħadmitx fuqhom, filwaqt li fis-7/29 pazjent li baqa' ma rriżulta ebda RAV ta' NS5A meta ma ħadmitx fuqhom. L-aktar varjanti komuni kienu

Q30R, Y93H u L31M. Mit-8 pazjenti ta' ġenotip 1b li kkwalifikaw għal prova ta' reżistenza, 7/8 (88%) laqgħu RAVs ta' NS5A wiehed jew aktar f'pożizzjonijiet L31 u Y93 meta ma ħadmitx fuqhom, filwaqt li 1/8 pazjenti ma kellhom ebda RAV ta' NS5A meta ma ħadmitx fuqhom. L-aktar varjant komuni kien Y93H. Fost it-8 pazjenti li ma kellhom ebda RAV ta' NS5A meta ma ħadmitx fuqhom, 7 pazjenti rċievu 8 ġimġat ta' kura (n = 3 b'ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) u pazjent 1 irċieva ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimġa. F'analizi fenotipika, iżolati ta' wara l-linja bażi minn pazjenti li laqgħu RAVs ta' NS5A meta ma ħadmitx fuqhom urew 20- sa mill-inqas 243 darba (l-oġġla doża ttestjata) suxxettibilità mnaqqsa għal ledipasvir. Mutagenesi diretta mis-sit tas-sostituzzjoni Y93H kemm fil-ġenotip 1a u f'dak 1b kif ukoll is-sostituzzjoni Q30R u L31M fil-ġenotip 1a rriżultat f'livelli għoljin ta' suxxettibilità mnaqqsa għal ledipasvir (drabi ta' tibdil f'EC₅₀ li jvarjaw minn 544 darba sa 1,677 darba).

Fost pazjenti wara trapjant b'mard kumpensat tal-fwied jew pazjenti b'mard dikumpensat tal-fwied qabel jew wara trapjant (studji SOLAR-1 u SOLAR-2), rikaduta kienet assoċjata ma' osservazzjoni ta' wiehed jew aktar minn dawn l-NS5A RAVs li ġejjin: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D u Y93H/C fi 12/14-il pazjent b'ġenotip 1a, u L31M, Y93H/N f'6/6 pazjenti b'ġenotip 1b.

Sostituzzjoni E237G f'NS5B kienet osservata fi 3 pazjenti (1 b'ġenotip 1b u 2 b'ġenotip 1a) fl-istudji ta' Fażi 3 (ION-3, ION-1 u ION-2) u 3 pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip 1a fl-istudji SOLAR-1 u SOLAR-2 fil-hin tar-rikaduta. Is-sostituzzjoni E237G uriet tnaqqis ta' 1.3 darbiet fis-suxxettibilità għal sofosbuvir fl-analizi ta' replikon ta' ġenotip 1a. Is-sinifikat kliniku ta' din is-sostituzzjoni bħalissa mhux magħruf.

Is-sostituzzjoni S282T assoċjata mar-reżistenza ta' sofosbuvir f'NS5B ma ġiet osservata f'ebda iżolat ta' falliment viroloġiku mill-istudji ta' Fażi 3. Madankollu, is-sostituzzjoni NS5B S282T f'kombinazzjoni ma' sostituzzjonijiet ta' NS5A L31M, Y93H u Q30L ġew osservati f'pazjent wiehed mal-falliment wara 8 ġimġat ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir minn studju ta' Fażi 2 (LONESTAR). Dan il-pazjent ġie sussegwentement ikkurat mill-ġdid b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal 24 ġimġa u kiseb SVR wara kura mill-ġdid.

Fl-istudju SIRIUS (ara "Effikaċja klinika u sigurtà", hawn taht) 5 pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip 1, irkadew wara kura b'ledipasvir/sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin. NS5A RAVs ġew osservati fir-rikaduta f'5/5 tal-pazjenti (għal ġenotip 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] u Q30R [n = 1]; għal ġenotip 1b: Y93H [n = 3]).

Fi studji kliniċi - Adulti-Ġenotip 2, 3, 4, 5 u 6

NS5A RAVs: L-ebda pazjent infettat b'ġenotip 2 fl-istudju kliniku ma esperjenza rikaduta u għalhekk m'hemm l-ebda data dwar NS5A RAVs fil-hin ta' falliment.

F'pazjenti infettati b'ġenotip 3 li esperjenzaw falliment viroloġiku, l-iżvilupp ta' NS5A RAVs (li jinkludi l-arrikkament ta' RAVs preżenti fil-linja bażi) tipikament ma ġewx osservati fiż-żmien ta' falliment (n = 17).

F'infezzjoni ta' ġenotip 4, 5 u 6, numri żgħar biss ta' pazjenti ġew evalwati (total ta' 5 pazjenti li kellhom falliment). Is-sostituzzjoni NS5A Y93C ħarġet fl-HCV ta' pazjent wiehed (ġenotip 4), filwaqt li NS5A RAVs preżenti fil-linja bażi ġew osservati fil-hin ta' falliment fil-pazjenti kollha. Fl-istudju SOLAR-2, pazjent wiehed b'ġenotip 4d żviluppa sostituzzjoni E237G f'NS5B fil-hin tar-rikaduta. Is-sinifikat kliniku ta' din is-sostituzzjoni bħalissa mhux magħruf.

NS5B RAVs: Is-sostituzzjoni NS5B S282T ħarġet f'HCV ta' 1/17 tal-fallimenti ta' ġenotip 3, u fl-HCV ta' 1/3, 1/1 u 1/1 tal-falliment ta' ġenotip 4, 5 u 6, rispettivament.

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

Adulti-Ġenotip 1

Saru analizi biex jesploraw l-assoċjazzjoni bejn NS5A RAVs tal-linja bażi preeżistenti u r-riżultat tal-kura. Fl-analizi miġbura tal-istudji ta' Fażi 3, 16% tal-pazjenti kellhom NS5A RAVs tal-linja bażi

identifikati permezz ta' skwenzjar tal-popolazzjoni jew sekwenzjar profond irrispettivament mis-subtip. NS5A RAVs tal-linja bażi ġew irrappreżentanti żżejjed f'pazjenti li esperjenzaw rikaduta fl-istudji ta' Fażi 3 (ara "Effikaċja klinika u sigurtà").

Wara 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir (mingħajr ribavirin) f'pazjenti li ħadu l-kura qabel (fergħa 1 ta' studju ION-2) 4/4 pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja bażi li jagħtu drabi ta' tibdil ta' ledipasvir ta' ≤ 100 kisbu SVR. Għall-istess fergħa ta' kura, f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja bażi li jagħtu drabi ta' tibdil ta' > 100 , rikaduta seħħet f'4/13 (31%), meta mqabbel ma' 3/95 (3%) f'dawk mingħajr l-ebda RAVs jew RAVs li jagħtu drabi ta' tibdil ta' ≤ 100 fil-linja bażi.

Wara 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir b'ribavirin f'pazjenti b'ċirrozi kumpensata li ħadu l-kura qabel (SIRIUS, n = 77), 8/8 tal-pazjenti b'linja bażi ta' NS5A RAVs li rriżultat f'suxxettibilità mnaqqsa ta' > 100 darba għal ledipasvir, kisbu SVR12.

Fost pazjenti wara trapjant b'mard kumpensat tal-fwied (studji SOLAR-1 u SOLAR-2), ma seħħet l-ebda rikaduta f'pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja bażi (n = 23) wara 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin. Fost pazjenti b'mard dikumpensat tal-fwied (qabel u wara t-trapjant), 4/16 (25%) pazjenti b'NS5A RAVs li jagħtu reżistenza ta' > 100 darba kellhom rikaduta wara 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin meta mqabbel ma' 7/120 (6%) f'dawk mingħajr l-ebda NS5A RAVs jew RAVs li jagħtu bidla ta' ≤ 100 darba fil-linja bażi.

Il-grupp ta' NS5A RAVs li ta' > 100 darba tibdil u kien osservat f'pazjenti kienu s-sostituzzjonijiet li ġejjin f'ġenotip 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) jew fil-ġenotip 1b (Y93H). Il-proporzjon ta' NS5A RAVs tal-linja bażi bħal dawn muri b'sekwenzjar profond varja minn baxx ħafna (cut off tal-assaġġ = 1%) għal għoli (parti ewlenija tal-popolazzjoni tal-plasma).

Is-sostituzzjoni S282T assoċjata mar-reżistenza ta' sofosbuvir ma ġietx osservata fis-sekwenza tal-linja bażi NS5B ta' ebda pazjent fl-istudji ta' Fażi 3 skont is-sekwenzjar tal-popolazzjoni jew sekwenzjar profond. SVR intlaħaq fl-24 pazjent kollha (n = 20 b'L159F+C316N; n = 1 b'L159F; u n = 3 b'N142T) li kellhom varjanti tal-linja bażi assoċjati mar-reżistenza għal inibituri nucleoside ta' NS5B.

Adulti-Ġenotip 2, 3, 4, 5 u 6

Minħabba d-daqs limitat tal-istudji, l-impatt ta' NS5A RAVs fil-linja bażi fuq ir-riżultat tal-kura għal pazjenti b'CHC ta' ġenotip 2, 3, 4, 5 jew 6 ma ġewx evalwati b'mod shih. Ma ġew osservati l-ebda differenzi magħgħuri fir-riżultati mill-preżenza jew in-nuqqas ta' NS5A RAVs fil-linja bażi.

Pazjenti Pedjatriċi

Il-preżenza ta' RAVs ta' NS5A u/jew NS5B ta' qabel it-trattament ma ħallietx impatt fuq l-eżitu tat-trattament peress li l-individwi kollha b'RAVs ta' qabel it-trattament kisbu SVR12 u SVR24. Individwu wiehed ta' 8 snin infettat b'HCV tal-ġenotip 1a li ma rnexxilux jikseb SVR12 ma kellu l-ebda RAV tal-inibitur tan-nukleosid NS5A jew NS5B fil-linja bażi u kellu NS5A RAV Y93H emergenti mar-rikaduta.

Reżistenza inkroċjata

Ledipasvir kien attiv għalkollox kontra s-sostituzzjoni S282T assoċjata ma' reżistenza għal sofosbuvir f'NS5B filwaqt li s-sostituzzjonijiet kollha assoċjati mar-reżistenza ta' ledipasvir f'NS5A kienu suxxettibbli għalkollox għal sofosbuvir. Kemm sofosbuvir kif ukoll ledipasvir kienu attivi b'mod shih 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. Sostituzzjonijiet ta' NS5A li jagħtu reżistenza għal ledipasvir jistgħu jnaqqsu l-attività antivirali ta' inibituri NS5A oħrajn.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] giet evalwata fi tliet studji open-label ta' Fażi 3 b'*data* disponibbli għal total ta' 1,950 pazjent b'CHC ta' ġenotip 1. It-tliet studji ta' Fażi 3 inkludew studju wiehed imwettaq f'pazjenti mhux ċirrotiċi li qatt ma rċievew kura fil-passat (ION-3); studju wiehed f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat ċirrotiċi u mhux ċirrotiċi (ION-1); u studju wiehed f'pazjenti ċirrotiċi u mhux ċirrotiċi li ma ħadmitx fuqhom kura preċedenti b'kors ibbażat fuq interferon, inkluż korsijiet li fihom inibitur tal-protease tal-HCV (ION-2). Il-pazjenti f'dawn l-istudji kellhom mard tal-fwied ikkompensat. L-istudji kollha ta' Fażi 3 evalwaw l-effikaċja ta' ledipasvir/sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin.

It-tul ta' żmien tal-kura kien fiss f'kull studju. Il-valuri tal-HCV RNA fis-serum tkejlu matul l-istudji kliniċi bl-użu tat-test COBAS TaqMan HCV (verżjoni 2.0), għall-użu mal-High Pure System. L-assaġġ kellu limitu iktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ - lower limit of quantification) ta' 25 IU/mL. SVR kien il-punt aħħari primarju li ddetermina r-rata ta' kura ta' HCV li gie definit bħala HCV RNA ta' inqas minn LLOQ wara 12-il ġimgħa wara l-waqfien tal-kura.

Adulti li qatt ma rċievew kura fil-passat mingħajr ċirrozi – ION-3 (studju 0108) - Ġenotip 1
ION-3 evalwa 8 ġimgħat ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin u 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir f'pazjent mhux ċirrotiċi li qatt ma rċievew kura fil-passat b'ġenotip 1 CHC. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1 għal wiehed mit-tliet gruppi ta' kura u ġew stratifikati skont il-ġenotip HCV (1a *kontra* 1b).

Tabella 9: Demografiċi u karatteristiċi tal-linja bażi fi studju ION-3

Dispożizzjoni tal-pazjent	LDV/SOF 8 ġimgħat (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 ġimgħat (n = 216)	LDV/SOF 12-il ġimgħa (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Età (snin): medjan (medda)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sess maskili	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Razza: Sewda/ Amerikana Afrikana	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Bajda	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Ġenotip 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
Ġenotip IL28CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Punteġġ Metavir Stabbilit b'Test Fibro^b</i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Mhux interpretabbli	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a Pazjent wiehed fil-fergħa ta' kura ta' 8 ġimgħat ta' LDV/SOF ma kellux subtip tal-ġenotip 1 konfermat.

b Ir-riżultati tat-Test Fibro mhux neqsin ġew immappjati għal punteġġi ta' Metavir skont: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Tabella 10: Rati ta' rispons fl-istudju ION-3

	LDV/SOF 8 ġimghat (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 ġimghat (n = 216)	LDV/SOF 12-il ġimgha (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>			
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/215	0/216	0/216
Rikaduta ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Oħrajn ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Ġenotip</i>			
Ġenotip 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Ġenotip 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

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

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

Il-kura ta' 8 ġimghat ta' ledipasvir/sofosbuvir mingħajr ribavirin kienet mhux inferjuri għall-kura ta' 8 ġimghat ta' ledipasvir/sofosbuvir b'ribavirin (differenza fil-kura 0.9%; intervall ta' kunfidenza ta' 95%: -3.9% sa 5.7%) u l-kura ta' 12-il ġimgha ta' ledipasvir/sofosbuvir (differenza fil-kura -2.3%; 97.5% intervall ta' kunfidenza: -7.2% sa 3.6%). Fost pazjenti b'HCV RNA tal-linja bażi < 6 miljun IU/mL, l-SVR kien 97% (119/123) b'kura ta' 8 ġimghat ta' ledipasvir/sofosbuvir u 96% (126/131) b'kura ta' 12-il ġimgha ta' ledipasvir/sofosbuvir.

Tabella 11: Rati ta' rikaduta skont il-karatteristiċi tal-linja bażi fl-istudju ION-3, popolazzjoni b'falliment viroloġiku*

	LDV/SOF 8 ġimghat (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 ġimghat (n = 210)	LDV/SOF 12-il ġimgha (n = 211)
<i>Sess tal-persuna</i>			
Raġel	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Mara	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>Ġenotip IL28</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Mhux CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>HCV RNA tal-linja bażi^a</i>			
HCV RNA < 6 miljun IU/mL	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 miljun IU/mL	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Pazjenti li ma ġewx segwiti (lost to follow up) jew li rtiraw il-kunsens ġew esklużi.

a Il-valuri tal-HCV RNA ġew determinati bl-użu tal-Assaġġ Roche TaqMan; HCV RNA ta' pazjent jista' jvarja minn żjara għal żjara.

Adulti li qatt ma rċievu kura fil-passat bi jew mingħajr ċirrozi – ION-1 (studju 0102) - Ġenotip 1
ION-1 kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, li evalwa 12 u 24 ġimgha ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin fi 865 pazjent li qatt ma rċieva kura fil-passat b'CHC ta' ġenotip 1 inkluz daww b'ċirrozi ((b'mod każwali 1:1:1:1). L-għażla b'mod każwali ġiet stratifikata bil-preżenza jew bin-nuqqas ta' ċirrozi u ġenotip tal-HCV (1a kontra 1b).

Tabella 12: Demografiċi u karatteristiċi tal-linja bażi fl-istudju ION-1

Dispożizzjoni tal-pazjent	LDV/SOF 12-il ġimgħa (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12-il ġimgħa (n = 217)	LDV/SOF 24 ġimgħa (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 ġimgħa (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Età (snin): medjan (medda)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sess maskili	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Razza: Sewda/ Amerikana Afrikana	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Bajda	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Ġenotip 1a ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Ġenotip IL28CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Punteġġ Metavir Stabbilit b' Test Fibro^b</i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Mhux interpretabbli	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a Żewġ pazjenti fil-fergħa ta' kura ta' 12-il ġimgħa ta' LDV/SOF, pazjent wiehed fil-fergħa ta' kura ta' 12-il ġimgħa ta' LDV/SOF+RBV, żewġ pazjenti fil-fergħa ta' kura ta' 24 ġimgħa ta' LDV/SOF, u żewġ pazjenti fil-fergħa ta' kura ta' 24 ġimgħa ta' LDV/SOF+RBV ma kellhomx subtip tal-ġenotip 1 konfermat.

b Ir-riżultati tat-Test Fibro mhux neqsin ġew immappjati għal punteġġi ta' Metavir skont: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Tabella 13: Rati ta' rispons fl-istudju ION-1

	LDV/SOF 12-il ġimgħa (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 217)	LDV/SOF 24 ġimgħa (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 ġimgħa (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>				
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Rikaduta ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Oħrajn ^c	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Rati ta' SVR għal sottogruppi magħżulin</i>				
<i>Ġenotip</i>				
Ġenotip 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Ġenotip 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Ċirrożi^d</i>				
Le	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Iva	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a Pazjent wiehed ġie eskluż mill-fergħa ta' kura ta' 12-il ġimgħa ta' LDV/SOF u pazjent wiehed ġie eskluż mill-fergħa ta' kura ta' 24 ġimgħa ta' LDV/SOF+RBV minhabba li ż-żewġ pazjenti kienu infettati b'ġenotip 4 CHC.

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

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

d Pazjenti bi status taċ-ċirrożi nieqes ġew esklużi minn din l-analiżi tas-sottogruppi.

Adulti li rċivew kura fil-passat bi jew mingħajr ċirrożi – ION-2 (studju 0109) - Ġenotip 1

ION-2 kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label li evalwa 12 u 24 ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin (b'mod każwali 1:1:1:1) f'pazjenti infettati b'HCV ta' ġenotip 1 bi jew mingħajr ċirrożi li esperjenzaw falliment f'kura preċedenti b'kors ibbażat fuq interferon inkluż korsijiet li fihom inibitur tal-protease tal-HCV. L-għażla b'mod każwali ġiet stratifikata bil-preżenza jew nuqqas ta' ċirrożi, ġenotip HCV (1a kontra 1b) u rispons għal kura HCV preċedenti (rikaduta/breakthrough kontra ebda-rispons).

Tabella 14: Demografiċi u karatteristiċi tal-linja bażi fl-istudju ION-2

Dispożizzjoni tal-pazjent	LDV/SOF 12-il ġimgha (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12-il ġimgha (n = 111)	LDV/SOF 24 ġimgha (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 ġimgha (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Età (snin): medjan (medda)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sess maskili	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Razza: Sewda/ Amerikana Afrikana	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Bajda	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Ġenotip 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Kura kontra HCV fil-passat</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
Inibitur tal-protease tal-HCV + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
Ġenotip IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Punteġġ Metavir Stabbilit b' Test Fibro^b</i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Mhux interpretabbli	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a Pazjent wiehed fil-fergħat ta' kura ta' 24 ġimgha ta' LDV/SOF u pazjent wiehed fil-fergħa ta' kura ta' 24 ġimgha ta' LDV/SOF + RBV kienu diġà falliew minn kura preċedenti ta' kors ibbażat fuq interferon mhux pegylated.

b Ir-riżultati tat-Test Fibro mhux neqsin ġew immappjati għal punteġġi ta' Metavir skont: 0-0.31 = F0-F1; 0.32-0.58 = F2; 0.59-1.00 = F3-F4.

Tabella 15: Rati ta' rispons fl-istudju ION-2

	LDV/SOF 12-il ġimgha (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12-il ġimgha (n = 111)	LDV/SOF 24 ġimgha (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 ġimgha (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>				
Falliment viroloġiku waqt il-kura	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Rikaduta ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Oħrajn ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Rati ta' SVR għal sottogruppi magħżulin</i>				
<i>Ġenotip</i>				
Ġenotip 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Ġenotip 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Ċirrozi</i>				
Le	95% (83/87)	100% (88/88) ^c	99% (85/86) ^c	99% (88/89)
Iva ^d	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Kura kontra HCV fil-passat</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inibitur tal-protease tal-HCV + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

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

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

c Pazjenti bi status taċ-ċirrozi nieqes ġew esklużi minn din l-analiżi tas-sottogruppi.

d Punteġġ Metavir = 4 jew punteġġ Ishak ≥ 5 skont il-bijopsija tal-fwied, jew punteġġ ta' FibroTest > 0.75 u (APRI) ta' > 2.

Tabella 16 tippreżenta r-rati ta' rikaduta bil-korsijiet ta' 12-il ġimgha (bi jew mingħajr ribavirin) għal sottogruppi magħżula (ara wkoll is-sezzjoni ta' qabel "Effett ta' varjanti assoċjati mar-reżistenza ta' HCV tal-linja bażi fuq ir-riżultat tal-kura"). F'pazjenti mhux ċirrotiċi, ir-rikaduti seħħew biss fil-preżenza ta' NS5A RAVs tal-linja bażi u matul terapija b'ledipasvir/sofosbuvir mingħajr ribavirin.

F'pazjenti ċirrotiċi, ir-rikaduti sehhew biż-żewġ korsijiet, u fin-nuqqas u fil-preżenza ta' NS5A RAVs tal-linja bażi.

Tabella 16: Rati ta' rikaduta għal sottogruppi magħżula fl-istudju ION-2

	LDV/SOF 12-il ġimgħa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 111)	LDV/SOF 24 ġimgħa (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 ġimgħa (n = 111)
Numru ta' dawk li wiegħbu fi tmiem il-kura	108	111	109	110
<i>Ċirrozi</i>				
Le	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Iva	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Il-preżenza ta' sostituzzjonijiet ta' NS5A assoċjati mar-reżistenza tal-linja bażi^c</i>				
Le	3% (3/91) ^d	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^f
Iva	24% (4/17) ^e	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a Dawn l-4 rikaduti mhux ċirrotiċi lkoll kellhom polimorfizmi ta' NS5A assoċjati mar-reżistenza tal-linja bażi.

b Pazjenti bi status taċ-ċirrozi nieqes ġew esklużi minn din l-analiżi tas-sottogrupp.

c L-analiżi (permezz ta' sekwenzar profund) inkludiet polimorfizmi ta' NS5A assoċjati mar-reżistenza li taw bidla ta' > 2.5 darba f'EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T, u Y93C/F/H/N/S għal ġenotip 1a u L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K, u Y93C/H/N/S għal infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 1b).

d 3/3 minn dawn il-pazjenti kellhom ċirrozi.

e 0/4 minn dawn il-pazjenti kellhom ċirrozi.

f Pazjent wiehed li kiseb tagħbija virali < LLOQ fi tmiem il-kura kellu *data* ta' NS5A tal-linja bażi nieqsa u ġie eskluż mill-analiżi.

Adulti li rċievew kura fil-passat b'ċirrozi – SIRIUS – Ġenotip 1

SIRIUS kien jinkludi pazjenti b'ċirrozi kumpensata li l-ewwel ma ħadmitx fuqhom terapija b'pegylated interferon (PEG-IFN) + ribavirin, u ma ħadimx fuqhom kors li kien jikkonsisti minn pegylated interferon + ribavirin + u inibitur tal-protease NS3/4A. Iċ-ċirrozi ġiet definita minn bijopsija, Fibroscan (> 12.5 kPa) jew FibroTest ta' > 0.75 u indiċi ta' proporzjon ta' AST:plejtlits (APRI) ta' > 2.

L-istudju (double-blind u kkontrollat bi placebo) evalwa 24 ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir (bi placebo ta' ribavirin) kontra 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin. Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-kura msemmija l-aħħar irċievew placebo (għal ledipasvir/sofosbuvir u ribavirin) matul l-ewwel 12-il ġimgħa, segwit minn terapija blinded attiva matul it-12-il ġimgħa ta' wara. Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-ġenotip ta' HCV (1a *kontra* 1b) u r-rispons għall-kura ta' qabel (jekk inkisibx HCV RNA <LLOQ).

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi ġew ibbilanċjati fiż-żewġ gruppi ta' kura. L-età medjana kienet ta' 56 sena (medda: 23 sa 77); 74% tal-pazjenti kienu rġiel; 97% kienu bojod; 63% kellhom infezzjoni bil-ġenotip 1a HCV; 94% kellhom alleli non-CC IL28B (CT jew TT).

Mill-155 pazjent irreġistrati, pazjent wiehed ma kompliex il-kura waqt li kien fuq placebo. Mill-154 pazjent li kien fadal, total ta' 149 kisbu SVR12 fiż-żewġ gruppi ta' kura; 96% (74/77) tal-pazjenti fil-grupp ta' ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin għal 12-il ġimgħa u 97% (75/77) tal-pazjenti fil-grupp ta' ledipasvir/sofosbuvir ta' 24 ġimgħa. Il-5 pazjenti kollha li ma kisbux SVR12 irkadew wara li kellhom rispons fit-tmiem tal-kura (ara sezzjoni "Reżistenza" – "Fi studji kliniċi" hawn fuq).

Adulti li ħadu l-kura qabel li ma ħadimx fuqhom kors ta' sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN

L-effikaċja ta' ledipasvir/sofosbuvir f'pazjenti li ma ħadimx fuqhom kors ta' kura b'sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN hu appoġġjat minn żewġ studji kliniċi. Fi studju I1118, 44 pazjent b'infezzjoni ta' ġenotip 1, li jinkludu 12-pazjent ċirrotiku, li ma ħadmitx fuqhom kura preċedenti fuq b'sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN jew b'sofosbuvir + ribavirin ġew ikkurati b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgħa; l-SVR kienet 100% (44/44). Fi studju ION-4, 13-il pazjent koinfettati b'ġenotip 1 HCV/HIV-1, li jinkludu pazjent 1 ċirrotiku, li ma ħadimx fuqhom kors ta' sofosbuvir + ribavirin ġew irreġistrati; l-SVR kienet 100% (13/13) wara 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir.

Adulti koinfettati b' HCV/HIV – ION-4

ION-4 kien studju kliniku open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' 12-il ġimgħa ta' kura b' ledipasvir/sofosbuvir mingħajr ribavirin f' pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat u pazjenti li ħadu l-kura qabel b' ġenotip 1 jew 4 CHC li kienu koinfettati bl-HIV-1. Pazjenti li ħadu l-kura qabel ma ħadmitx fuqhom kura preċedenti b' kors b' PEG-IFN + ribavirin ± inibitur tal-protease ta' HCV jew sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN. Il-pazjenti kienu fuq terapija antiretrovirali stabbli kontra l-HIV-1 li kienet tinkludi emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, mogħtija ma' efavirenz, rilpivirine jew raltegravir.

L-età medjana kienet ta' 52 sena (medda: 26 sa 72); 82% tal-pazjenti kienu rġiel; 61% kienu bojod; 34% kienu suwed; 75% kellhom infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1a; 2% kellhom infezzjoni ta' ġenotip 4; 76% kellhom alleli non-CC IL28B (CT jew TT); u 20% kellhom ċirrozi kkompensata. Ħamsa u ħamsin fil-mija (55%) tal-pazjenti kienu ħadu l-kura qabel.

Tabella 17: Rati ta' rispons fi studju ION-4

	LDV/SOF 12-il ġimgħa (n = 335)
SVR	96% (321/335) ^a
<i>Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR</i>	
Falliment viroloġiku waqt il-kura	< 1% (2/335)
Rikaduta ^b	3% (10/333)
Oħrajn ^c	< 1% (2/335)
<i>Rati ta' SVR għal sottogruppi magħżulin</i>	
Pazjenti b' ċirrozi	94% (63/67)
Pazjenti li ħadu l-kura qabel b' ċirrozi	98% (46/47)

a 8 pazjenti b' infezzjoni tal-ġenotip 4 HCV ġew irreġistrati fl-istudju bi 8/8 li kisbu SVR12.

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

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

Adulti koinfettati b' HCV/HIV – ERADICATE

ERADICATE kien studju open-label sabiex jevalwa 12-il ġimgħa ta' kura b' ledipasvir/sofosbuvir f' 50 pazjent b' CHC tal-ġenotip 1 koinfettati bl-HIV. Il-pazjenti kollha qatt ma rċievew kura għal HCV fil-passat u kienu mhux ċirrotiċi, 26% (13/50) tal-pazjenti qatt ma kienu ħadu antiretrovirali għall-HIV u 74% (37/50) tal-pazjenti kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali tal-HIV konkomittanti. Fiż-żmien tal-analiżi interim, 40 pazjent kienu laħqu 12-il-ġimgħa ta' wara l-kura u l-SVR12 kien 98% (39/40).

Pazjenti li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied u wara trapjant tal-fwied – SOLAR-1 u SOLAR-2

SOLAR-1 u SOLAR-2 kienu żewġ studji kliniċi open-label li evalwaw 12 u 24 ġimgħa ta' kura b' ledipasvir/sofosbuvir flimkien ma' ribavirin f' pazjenti infettati b' HCV ta' ġenotip 1 u 4 li kienu għaddew minn trapjant tal-fwied u/jew li għandhom mard dikompensat tal-fwied. Iż-żewġ studji kienu identiċi fid-disinn tal-istudju. Il-pazjenti kienu rreġistrati f' wiehed mis-seba' gruppi abbażi tal-istat tat-trapjant tal-fwied u s-severità tal-indeboliment tal-fwied (ara Tabella 18). Pazjenti b' punteġġ CPT ta' >12 kienu esklużi. F' kull grupp, il-pazjenti ntaġħzlu b' mod arbitrarju fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal 12 jew 24 ġimgħa.

Karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi kienu bbilanċjati fil-gruppi ta' kura. Minn 670 pazjent ikkurati, l-età medjana kienet ta' 59 sena (firxa: 21 sa 81 sena); 77% tal-pazjenti kienu rġiel; 91% kienu Bojod; il-medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem kienet ta' 28 kg/m² (firxa: 18 sa 49 kg/m²); 94% u 6% kellhom infezzjoni b' HCV ta' ġenotip 1 u 4 rispettivament; 78% tal-pazjenti ma kellhomx suċċess b' terapija preċedenti għal HCV. Fost il-pazjenti li kellhom ċirrozi dikompensata (qabel jew wara t-trapjant), 64% u 36% kienu CPT klassi B u Ċ meta ġew eżaminati, rispettivament, 24% kellhom punteġġ ta' Mudell għall-Marda tal-Fwied tal-Aħħar Stadju (MELD - Model for End Stage Liver Disease) fil-linja bażi akbar minn 15.

Tabella 18: Rati kkombinati ta' rispons (SVR12) fi studji SOLAR-1 u SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 ġimgħa (n = 307)^{a,b}
	SVR	SVR
<i>Qabel it-trapjant</i>		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
<i>Wara t-trapjant</i>		
Punteġġ ta' metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A ^c	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B ^c	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C ^c	57% (4/7)	78% (7/9)
FCH	100% (7/7)	100% (4/4)

a Tnax-il pazjent li kellhom trapjant qabel Ġimgħa 12 wara l-kura b'RNA ta' HCV < LLOQ fl-aħħar kejl qabel it-trapjant kienu esklużi.

b Żewġ pazjenti li ma kellhomx ċirrozi dikumpensata u barra dan ma kinux irċewew trapjant tal-fwied kienu esklużi minhabba li naqsu milli jissodisfaw il-kriterji tal-inkluzjoni għal kwalunkwe mill-gruppi ta' kura.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = Epatite kolestatika b'fibrozi. CPT A = punteġġ CPT 5-6 (kumpensat), CPT B = punteġġ CPT 7-9 (mhux kumpensat), CPT C = punteġġ CPT 10-12 (mhux kumpensat).

Erbgħin pazjent b'CHC ta' ġenotip 4 kienu rreġistrati fl-istudji SOLAR-1 u SOLAR-2, SVR12 kienu 92% (11/12) u 100% (10/10) f'pazjenti wara t-trapjant mingħajr ċirrozi dikumpensata u 60% (6/10) u 75% (6/8) f'pazjenti b'ċirrozi dikumpensata (qabel u wara trapjant tal-fwied) irċewew kura għal 12 jew 24 ġimgħa, rispettivament. Mis-7 pazjenti li naqsu milli jiksbu SVR12, 3 irkadew, kollha kellhom ċirrozi dikumpensata u rċewew kura b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgħa.

Bidliet fil-punteġġi MELD u CPT mil-linja bażi sa Ġimgħa 12 wara l-kura ġew analizzati għall-pazjenti kollha b'ċirrozi dikumpensata (qabel jew wara t-trapjant) li kisbu SVR12 u li għalihom kien hemm data disponibbli (n = 123) biex tevalwa l-effett ta' SVR12 fuq il-funzjoni tal-fwied.

Bidla fil-punteġġ MELD: Fost daww li kisbu SVR12 bi 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, 57% (70/123) u 19% (23/123) kellhom titjib jew l-ebda bidla fil-punteġġ MELD mil-linja bażi sa ġimgħa 12 wara l-kura, rispettivament; minn 32 pazjent li l-punteġġ MELD tagħhom kien ≥ 15 fil-linja bażi, 59% (19/32) kellhom punteġġ MELD < 15 f'Ġimgħa 12 wara l-kura. It-titjib osservat fil-punteġġi MELD kien ikkawżat l-aktar minhabba titjib fil-bilirubina totali.

Tibdil fil-punteġġ u l-klassi ta' CPT: Fost daww li kisbu SVR12 bi 12-il ġimgħa ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir flimkien ma' ribavirin, 60% (74/123) u 34% (42/123) kellhom titjib jew ma kellhomx bidla fil-punteġġi ta' CPT mil-linja bażi sa ġimgħa 12 wara l-kura, rispettivament; minn 32 pazjent li kellhom ċirrozi CPT C fil-linja bażi, 53% (17/32) kellhom ċirrozi CPT B f'Ġimgħa 12 wara l-kura; minn 88 pazjent li kellhom ċirrozi CPT B fil-linja bażi, 25% (22/88) kellhom ċirrozi CPT A f'Ġimgħa 12 wara l-kura. It-titjib osservat fil-punteġġi CPT kien ikkawżat l-aktar minhabba titjib fil-bilirubina u albumina totali.

Effikaċja klinika u sigurtà fil-ġenotip 2, 3, 4, 5 u 6 (ara wkoll sezzjoni 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir ġie evalwat għall-kura ta' infezzjoni mhux ta' ġenotip 1 fi studji żgħar ta' Fazi 2, kif qed jintwera fil-qosor hawn taħt.

L-istudji kliniċi rreġistraw pazjenti bi jew mingħajr ċirrozi, li qatt ma rċewew kura fil-passat jew li kellhom falliment tal-kura wara t-terapija b'PEG-IFN + ribavirin +/-inibitur tal-protease tal-HCV.

Għal infezzjoni ta' ġenotip 2, 4, 5 u 6, it-terapija kienet tikkonsisti f'ledipasvir/sofosbuvir mingħajr ribavirin, mogħti għal 12-il ġimgħa (Tabella 19). Għal infezzjoni ta' ġenotip 3, ledipasvir/sofosbuvir ingħata ma' jew mingħajr ribavirin, għal 12-il ġimgħa wkoll (Tabella 20).

Tabella 19: Rati ta' rispons (SVR12) b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgha f'pazjenti b'infezzjoni HCV ta' ġenotip 2, 4, 5 u 6

Studju	GT	n	TE ^a	SVR12		Rikaduta ^b
				Globalment	Ċirrozi	
Studju 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Studju 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Studju 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Studju 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a TE: numru ta' pazjenti li rċew kura fil-passat.

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

Tabella 20: Rati ta' rispons (SVR12) f'pazjenti b' infezzjoni ta' ġenotip 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12-il ġimgha		LDV/SOF 12-il ġimgha	
	SVR	Rikaduta ^a	SVR	Rikaduta ^a
<i>Qatt ma rċew kura fil-passat</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pazjenti mingħajr ċirrozi	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pazjenti b'ċirrozi	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Li rċew kura fil-passat</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Pazjenti mingħajr ċirrozi	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Pazjenti b'ċirrozi	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: ma ġietx studjata.

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

L-Istudju 0154 kien studju kliniku open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' 12-il ġimgha ta' trattament b'ledipasvir/sofosbuvir fi 18-il pazjent infettati b'HCV tal-ġenotip 1 b'indeboliment sever tal-kliwi li ma kinx jehtiegu dijalizi. Fil-linja bażi, żewġ pazjenti kellhom ċirrozi u l-eGFR medja kienet ta' 24.9 mL/min (firxa: 9.0-39.6). L-SVR12 inkiseb fi 18/18-il pazjent.

Studju 4063 kien studju kliniku open-label bi tliet gruppi li evalwa 8, 12, u 24 ġimgha ta' trattament b'ledipasvir/sofosbuvir f'total ta' 95 pazjent b'CHC ta' ġenotip 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%), jew 6 (2%) u b'ESRD li kienu jehtiegu dijalizi: 45 pazjent infettati bl-HCV ta' ġenotip 1 li qatt ma rċew trattament fil-passat li ma kellhomx ċirrozi rċew ledipasvir/sofosbuvir għal 8 ġimghat; 31 pazjent infettati bl-HCV ta' ġenotip 1 li kienu rċew trattament fil-passat u pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip 2, 5, u 6 li ma kellhomx ċirrozi u li qatt ma rċew trattament fil-passat jew li kienu rċew trattament fil-passat rċew ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgha; u 19-il pazjent infettati bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, u 4 b'ċirrozi kkompensata rċew ledipasvir/sofosbuvir għal 24 ġimgha. Mit-total ta' 95 pazjent, fil-linja bażi, 20% tal-pazjenti kellhom ċirrozi, 22% kienu rċew trattament fil-passat, 21% kienu rċew trapjant tal-kliwi, 92% kienu fuq emodjalizi, u 8% kienu fuq dijalizi tal-peritonew; it-tul ta' żmien medju fuq dijalizi kien ta' 11.5 snin (medda: 0.2 sa 43.0 sena). Ir-rati ta' SVR għall-gruppi ta' trattament b'ledipasvir/sofosbuvir għal 8, 12, u 24 ġimgha kienu ta' 93% (42/45), 100% (31/31), u 79% (15/19), rispettivament. Mis-seba' pazjenti li ma kisbux SVR12, hadd minnhom ma kellu falliment viroloġiku jew irkadar.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' ledipasvir/sofosbuvir f'pazjenti infettati b'HCV li għandhom 3 snin u aktar ġiet evalwata fi studju kliniku open-label ta' Fazi 2 li fih ġew irregistrati 226 pazjent, 221 pazjent b'ġenotip 1, 2 pazjenti b'ġenotip 3, u 3 pazjenti b'ġenotip 4 CHC (Studju 1116) (ara s-sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Pazjenti li għandhom 12 sa < 18-il sena:

Ledipasvir/sofosbuvir ġie evalwat f'100 pazjent li kellhom 12 sa < 18-il sena b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1. Total ta' 80 pazjent (n=80) qatt ma kienu ħadu trattament qabel, waqt li 20 pazjent (n=20) kienu ħadu trattament qabel. Il-pazjenti kollha ġew ikkurati b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgħa.

Id-demografiċi u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati fost pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel u pazjenti li kienu ħadu trattament qabel. L-età medjana kienet ta' 15-il sena (firxa: 12 sa 17); 63% tal-pazjenti kienu nisa; 91% kienu Bojod, 7% kienu Suwed, u 2% kienu Ażjatiċi; 13% kienu Ispaniċi/Latino; il-piż medju kien 61.3 kg (firxa: 33.0 sa 126.0 kg); 55% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi akbar minn jew ugwali għal 800,000 IU/mL; 81% kellhom infezzjoni b'HCV tal-ġenotip 1a; u pazjent 1 li qatt ma kien ħa trattament qabel kien magħruf li kellu ċirrozi. Il-maġġoranza tal-pazjenti (84%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR12 kienet ta' 98% b'mod globali (98% [78/80] f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel u 100% [20/20] f'pazjenti li kellhom esperjenza ta' trattament). Total ta' 2 minn 100 pazjent (2%), li t-tnejn qatt ma kienu ħadu trattament qabel, ma laħqux SVR12 (peress li ma baqgħux jiġu segwiti). L-ebda pazjent ma esperjenza falliment viroloġiku.

Pazjenti li għandhom 6 sa < 12-il sena:

Ledipasvir/sofosbuvir ġie evalwat fi 92 pazjent li għandhom 6 sa < 12-il sena b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1, 3 jew 4. Total ta' 72 pazjent (78%) qatt ma kienu ħadu trattament qabel u 20 pazjent (22%) kienu ħadu trattament qabel. Disgħa u tmenin mill-pazjenti (87 pazjent b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1 u 2 pazjenti b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 4) ġew ittrattati b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgħa, pazjent 1 b'esperjenza tat-trattament b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1 u ċirrozi ġie ttrattat b'ledipasvir/sofosbuvir għal 24 ġimgħa, u 2 pazjenti b'esperjenza tat-trattament b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 3 ġew ittrattati b'ledipasvir/sofosbuvir u ribavirin għal 24 ġimgħa. L-età medjana kienet ta' 9 snin (firxa: 6 sa 11); 59% tal-pazjenti kienu rġiel; 79% kienu Bojod, 8% kienu Suwed, u 5% kienu Ażjatiċi; 10% kienu Ispaniċi/Latino; il-piż medju kien 32.8 kg (firxa: 17.5 sa 76.4 kg); 59% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi akbar minn jew ugwali għal 800,000 IU/mL; 84% kellhom infezzjoni b'HCV tal-ġenotip 1a; u 2 pazjenti (1 li qatt ma ħa t-trattament qabel u 1 li ħa t-trattament qabel) kellhom ċirrozi magħrufa. Il-maġġoranza tal-pazjenti (97%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR kienet globalment 99% (99% [88/89], 100% [1/1], u 100% [2/2] f'pazjenti ttrattati b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgħa, ledipasvir/sofosbuvir għal 24 ġimgħa, u ledipasvir/sofosbuvir u ribavirin għal 24 ġimgħa, rispettivament). L-uniku pazjent li ma rëviex trattament qabel b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1 u ċirrozi li ġie ttrattat b'Harvoni għal 12-il ġimgħa ma kisibx SVR12 u rkada.

Pazjenti li għandhom 3 sa < 6 snin:

Ledipasvir/sofosbuvir ġie evalwat f'34 pazjent li għandhom 3 sa < 6 snin b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1 (n = 33) jew ġenotip 4 (n = 1). Il-pazjenti kollha qatt ma kienu ħadu t-trattament qabel u ġew trattati b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgħa. L-età medjana kienet ta' 5 snin (firxa: 3 sa 5); 71% tal-pazjenti kienu nisa; 79% kienu Bojod, 3% kienu Suwed, u 6% kienu Ażjatiċi; 18% kienu Ispaniċi/Latino; il-piż medju kien 19.2 kg (firxa: 10.7 sa 33.6 kg); 56% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi akbar minn jew ugwali għal 800,000 IU/mL; 82% kellhom infezzjoni b'HCV tal-ġenotip 1a; ebda pazjent ma kellu ċirrozi magħrufa. Il-pazjenti kollha (100%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR kienet ta' 97% b'mod globali (97% [32/33] f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 1 u 100% [1/1] f'pazjenti b'infezzjoni tal-HCV tal-ġenotip 4). Pazjent wiehed li waqqaf it-trattament tal-istudju qabel iż-żmien wara ħamest ijiem minħabba t-togħma anormali tal-medikazzjoni ma kisibx SVR.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti orali ta' ledipasvir/sofosbuvir lil pazjenti infettati bl-HCV, l-oghla konċentrazzjoni medjana fil-plażma ta' ledipasvir giet osservata 4.0 sigħat wara d-doża. Sofosbuvir gie assorbit malajr u l-oghla konċentrazzjonijiet medjani fil-plażma gew osservati ~ 1 siegħa wara d-doża. L-oghla konċentrazzjoni medjana ta' GS-331007 fil-plażma giet osservata 4 sigħat wara d-doża.

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV, il-medja ġeometrika tal-AUC₀₋₂₄ fl-istat fiss għal ledipasvir (n = 2,113), sofosbuvir (n = 1,542), u GS-331007 (n = 2,113) kienet 7,290, 1,320 u 12,000 ng•h/mL, rispettivament. Is-C_{max} fl-istat fiss għal ledipasvir, sofosbuvir u GS-331007 kienet 323, 618 u 707 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'infjezzjoni tal-HCV. Meta mqabbla ma' pazjenti f'saħħithom (n = 191), l-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' ledipasvir kienu 24% aktar baxxi u 32% aktar baxxi, rispettivament, f'pazjenti infettati bl-HCV. L-AUC ta' ledipasvir huwa proporzjonali għad-doża fuq il-medda ta' doża ta' 3 sa 100 mg. L-AUCs ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 joqorbu biex ikunu proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 200 mg sa 400 mg.

Effetti tal-ikel

Fir-rigward tal-kundizzjonijiet fl-istat sajjem, l-ghoti ta' doża waħda ta' ledipasvir/sofosbuvir ma' ikla b'ammont moderat ta' xaħam jew b'ħafna xaħam żied l-AUC_{0-inf} ta' sofosbuvir b'madwar darbtejn, iżda ma affettwax b'mod sinifikanti s-C_{max} ta' sofosbuvir. L-esponimenti għal GS-331007 u ledipasvir ma nbidlux fil-preżenza ta' ikla ta' tip jew ieħor. Harvoni jista' jingħata mingħajr ma jiġi kkunsidrat l-ikel.

Distribuzzjoni

Ledipasvir huwa > 99.8% marbut ma' proteini tal-plażma tal-bniedem. Wara doża waħda ta' 90 mg ta' [¹⁴C]-ledipasvir f'individwi f'saħħithom, il-proporzjon tad-demmi għall-plażma ta' [¹⁴C]-radjuattività jvarja bejn 0.51 u 0.66.

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

Bijotrasformazzjoni

In vitro, ebda metabolizmu li jista' jiġi osservat ta' ledipasvir ma gie osservat minn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A4 umani. Giet osservata evidenza ta' metabolizmu ossidattiv bil-mod permezz ta' mekkanizmu mhux magħruf. Wara doża waħda ta' 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, l-esponiment sistemiku kien kważi esklussivament dovut għall-mediċina ġenitur (> 98%). Ledipasvir mhux mibdul huwa wkoll l-ispeċi magħguri preżenti fl-ippurjar.

Sofosbuvir jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied biex jifforma n-nucleoside analog triphosphate farmakoloġikament attiv GS-461203. Il-metabolit attiv mhuwiex osservat. Il-passaġġ ta' attivazzjoni metabolika jinvolvi idroliżi sekwenzjali tal-carboxyl ester moiety katalizzata minn cathepsin umana A jew carboxylesterase 1 u phosphoramidate cleavage minn histidine triad nucleotide-binding protein 1 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*. Fi ħdan ledipasvir/sofosbuvir, GS-331007 jammonta għal madwar 85% tal-esponiment sistemiku totali.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 90 mg ta' [^{14}C]-ledipasvir, il-medja tal-irkupru totali tas- ^{14}C -radjuattività fl-ippurgar u fl-awrina kienet ta' 87%, b'ħafna mid-doża radjuattiva rkuprata mill-ippurgar (ta' 86%). Ledipasvir mhux mibdul eliminat mal-ippurgar ammonta għal medja ta' 70% tad-doża mogħtija u l-metabolit ossidattiv M19 ammonta għal 2.2% tad-doża. Din id-*data* tissuggerixxi li l-eliminazzjoni biljari ta' ledipasvir mhux mibdul hija r-rotta maġġuri ta' eliminazzjoni bl-eliminazzjoni renali tkun biss mogħdija minuri (madwar 1%). Il-medjan tal-half-life terminali ta' ledipasvir f'voluntiera f'saħħithom wara l-għoti ta' ledipasvir/sofosbuvir fl-istat sajjem kien ta' 47 siegħa.

Wara doża orali waħda ta' 400 mg ta' [^{14}C]-sofosbuvir, il-medja tal-irkupru totali tad-doża 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% għet irkuprata bħala sofosbuvir. Din id-*data* tindika li t-tneħħija mill-kliwi hi l-passaġġ ewlieni tat-tneħħija għal GS-331007 b'parti kbira li kienet immixxija b'mod attiv. Il-medjan tal-half-lives terminali ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 wara l-għoti ta' ledipasvir/sofosbuvir kien ta' 0.5 u 27 siegħa rispettivament.

La ledipasvir u lanqas sofosbuvir ma huma sottostrati għal trasportaturi ta' teħid epatiku, trasportatur ta' cations organiku (OCT) 1, anion-transporting polypeptide organiku (OATP) 1B1 jew OATP1B3. GS-331007 mhuwiex substrat għal trasportaturi renali li jinkludu trasportatur anion organiku (OAT) 1 jew OAT3 jew OCT2.

Potenzjal *in vitro* għal ledipasvir/sofosbuvir li jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn

F'konċentrazzjonijiet miksubin fil-klinika, ledipasvir mhuwiex inibitur ta' trasportaturi tal-fwied li jinkludu OATP 1B1 jew 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, trasportatur ta' estrużjoni ta' mediċini differenti u ta' komposti tossiċi (MATE - multidrug and toxic compound extrusion) 1, il-proteina ta' reżistenza ta' mediċini differenti (MRP) 2 jew MRP4. Sofosbuvir u GS-331007 mhuwiex inibituri tat-trasportaturi tal-mediċina P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 u GS-331007 mhuwiex inibitur ta' OAT1, OCT2 u MATE1.

Sofosbuvir u GS-331007 mhuwiex inibituri jew indutturi ta' enzimi CYP jew uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Razza u sess tal-persuna

L-ebda differenza farmakokinetika klinikament rilevanti minħabba r-razza ma għet identifikata għal ledipasvir, sofosbuvir jew GS-331007. L-ebda differenza farmakokinetika klinikament rilevanti minħabba s-sess ma għet identifikata għal sofosbuvir jew GS-331007. L-AUC u $C_{\max}$ ta' ledipasvir kienu 77% u 58% oġħla, rispettivament, fin-nisa milli fl-irġiel; madankollu, ir-relazzjoni bejn is-sess u l-esponimenti ta' ledipasvir ma għetx ikkunsidrata li hi klinikament rilevanti.

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati b'HCV uriet li fil-medda ta' età (18 sa 80 sena) analizzata, l-età ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal ledipasvir, sofosbuvir jew GS-331007. L-istudji kliniċi ta' ledipasvir/sofosbuvir kienu jinkludu 235 pazjent (8.6% tan-numri totali ta' pazjenti) li kellhom 65 sena jew aktar.

Indeboliment tal-kliwi

Sommarju tal-effett ta' gradi differenti ta' indeboliment tal-kliwi (RI - renal impairment) fuq l-esponimenti għall-komponenti ta' Harvoni meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliwi, kif deskritt fit-test hawn taħt, huwa pprovdut fit-Tabella 21.

Tabella 21: Effett ta' Gradi Differenti ta' Indeboliment tal-Kliwi fuq Esponimenti (AUC) ghal Sofosbuvir, GS-331007, u Ledipasvir 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 Doża Siegha Qabel id-Dijalisi	Moghtija Doża Wara d-Dijalisi		
Sofosbuvir	1.6 darbiet↑	2.1 darbiet↑	2.7 darbiet↑	1.3 darbiet↑	1.6 darbiet↑	~2 darbiet↑	1.9 darbiet↑
GS-331007	1.6 darbiet↑	1.9 darbiet↑	5.5 darbiet↑	≥ 10 darbiet↑	≥ 20 darba↑	~6 darbiet↑	23 darba↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1.6 darbiet↑

↔ tindika li m'hemm l-ebda bidla klinikament rilevanti fl-esponiment ghal Ledipasvir.

Il-farmakokinetika ta' ledipasvir giet studjata b'doża waħda ta' 90 mg ledipasvir f'pazjenti adulti negattivi ghal HCV b'indeboliment tal-kliwi sever (eGFR < 30 mL/min minn Cockcroft-Gault, medjan [medda] CrCl 22 [17-29] mL/min).

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/1.73m²), moderat (eGFR ≥ 30 u < 50 mL/min/1.73m²), u sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) u pazjenti b'ESRD li kienu jehtiegu l-omodijalizi 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'omodijalizi b'koeffiċjent ta' estrazzjoni ta' madwar 53%. Wara doża waħda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, emodijalizi ta' 4 sigħat neħħiet madwar 18% tad-doża mogħtija.

F'pazjenti adulti infettati b'HCV b'indeboliment sever tal-kliwi ttrattati b'ledipasvir/sofosbuvir ghal 12-il ġimgħa (n=18), il-farmakokinetika ta' ledipasvir, sofosbuvir, u GS-331007 kienet konsistenti ma' dik osservata f'pazjenti negattivi ghal HCV b'indeboliment sever tal-kliwi.

Il-farmakokinetika ta' ledipasvir, sofosbuvir, u GS-331007 giet studjata f'pazjenti adulti infettati bl-HCV b'ESRD li kienu jehtiegu dijalisi ttrattati b'ledipasvir/sofosbuvir (n=94) ghal 8, 12, jew 24 ġimgħa, u mqabbla ma' pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliwi fil-provi ta' Fażi 2/3 b'ledipasvir/sofosbuvir.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' ledipasvir giet studjata b'doża waħda ta' 90 mg ledipasvir f'pazjenti adulti negattivi ghal HCV b'indeboliment sever tal-fwied (CPT klassi Ċ). L-esponiment ta' ledipasvir fil-plażma (AUC_{inf}) kien simili f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied u f'pazjenti ta' kontroll b'funzjoni normali tal-fwied. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti adulti infettati b'HCV, indikat li ċ-ċirrozi (inkluża ċirrozi dikumpensata) ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ghal ledipasvir.

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir giet studjata wara dożagġ ta' 7 ijiem ta' 400 mg ta' sofosbuvir f'pazjenti adulti infettati b'HCV b'indeboliment moderat u sever tal-fwied (CPT klassi B u Ċ). Meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, l-AUC₀₋₂₄ ta' sofosbuvir kienet 126% u 143% oghla f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied, filwaqt li l-AUC₀₋₂₄ ta' GS-331007 kien 18% u 9% oghla, rispettivament. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati b'HCV, indikat li ċ-ċirrozi (inkluża ċirrozi dikumpensata) ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ghal sofosbuvir u GS-331007.

Piż tal-ġisem

Il-piż tal-ġisem ma kellux effett sinifikanti fuq l-esponiment għal sofosbuvir skont analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Esponiment għal ledipasvir jonqos hekk kif il-piż tal-ġisem jiżdied iżda l-effett mhuwiex meqjus li huwa klinikament rilevanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Esponimenti għal ledipasvir, sofosbuvir, u GS-331007 f'pazjenti pedjatriki li għandhom 3 snin u aktar kienu simili għal dawk fl-adulti minn studji ta' Fażi 2/3, wara l-ġhoti ta' ledipasvir/sofosbuvir. L-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% tal-proporzjonijiet ġeometriki medji tal-least-squares għall-parametri PK kollha ta' interess inżammu fil-konfini ta' similarità determinati minn qabel ta' anqas minn darbtejn aktar (50% sa 200%) hlief għal C_{1au} ta' ledipasvir f'pazjenti pedjatriki li kellhom 12-il sena u aktar li kien 84% oghla (90%CI: 168% sa 203%) u ma kienx meqjus li huwa rilevanti b'mod kliniku.

Il-farmakokinetika ta' ledipasvir, sofosbuvir, u GS-331007 ma gietx stabbilita f'pazjenti pedjatriki b'età ta' < 3 snin (ara sezzjoni 4.2).

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

Ledipasvir

Ebda organu fil-mira tat-tossicità ma gie identifikat fi studji fuq il-firien u l-klieb b'ledipasvir f'esponimenti AUC ta' madwar 7 darbiet l-esponiment uman fid-doża klinika rakkomandata.

Ledipasvir ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni f'sensiela ta' assaġġi *in vitro* jew *in vivo*, li kienu jinkludu mutageniċità batterjali, aberrazzjoni fil-kromożomi bl-użu ta' limfoċiti tad-demem periferali uman u assaġġi tal-mikronuklei tal-ġrieden *in vivo*.

Ledipasvir ma kellux riskju ta' kanċer fl-istudji dwar karċinogeniċità li damu 24 ġimgħa fil-ġrieden transġeniċi rasH2 u sentejn fil-firien b'esponimenti sa 26 darba oghla fil-ġrieden u 8 darbiet oghla fil-firien mill-esponiment fil-bniedem.

Ledipasvir ma kellu ebda effett avvers fuq it-tgħammir u l-fertilità. F'firien nisa, l-għadd medju ta' corpora lutea u siti ta' impjantazzjoni tnaqqas xi ftit f'esponimenti materni li huma 6 darbiet aktar mill-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata. Fil-livell ta' ebda effett osservat, l-esponiment AUC għal ledipasvir kien madwar 7 u 3 darbiet, fl-irġiel u fin-nisa, rispettivament, l-esponiment tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata.

Ma gie osservat l-ebda effett teratoġeniku fl-istudji tat-tossicità fl-iżvilupp tal-firien u tal-fniek b'ledipasvir.

Fi studju qabel u wara t-twelid fuq il-firien, f'doża tossika għall-omm, il-frieħ tal-firien li kienu qed jiżviluppaw urew piż tal-ġisem medju mnaqqas u zieda fil-piż tal-ġisem meta esposti *in utero* (permezz tad-dożaġġ matern) u matul treddigh (permezz tal-halib matern) f'esponiment matern ta' 4 darbiet l-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinikament rakkomandata. Ma kien hemm ebda effett fuq is-sopravivenza, l-iżvilupp fiżiku u fl-iżvilupp fl-imġiba u fil-prestazzjoni riproduttiva fil-frieħ f'esponimenti materni simili għall-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata.

Meta mogħti lil firien li kienu qed ireddgħu, ledipasvir gie osservat fil-plażma ta' firien li kienu qed jerdgħu probabbilment minhabba l-eliminazzjoni ta' ledipasvir fil-halib.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Studji ta' valutazzjoni tar-riskju ambjentali urew li ledipasvir għandu l-potenzjal li jkun persistenti hafna u bjoakkumulattiv hafna (vPvB, very persistent and very bioaccumulative) fl-ambjent (ara sezzjoni 6.6).

Sofosbuvir

Fi studji tossikologiċi dwar dożi ripetuti fil-firien u fil-klieb, dożi għoljin ta' tahlita diastereomerika 1:1 ikkawżat effetti avversi fil-fwied (fil-klieb) u fil-qalb (fil-firien) u reazzjonijiet gastrointestinali (fil-klieb). L-esponiment għal sofosbuvir fi studji dwar animali gerriema ma setax jiġi osservat x'aktarx minhabba l-attività għolja ta' esterase; madankollu, l-esponiment għall-metabolit maġġuri GS-331007 f'dożi li jikkawżaw effetti avversi kien 16-il darba (fil-firien) u 71 darba (fil-klieb) oġhla mill-esponiment kliniku f'doża ta' 400 mg ta' sofosbuvir. L-ebda sejbiet fil-fwied jew fil-qalb ma ġew osservati fi studji dwar tossiċità kronika f'esponimenti 5 darbiet (fil-firien) u 16-il darba (fil-klieb) oġhla mill-esponiment kliniku. L-ebda sejbiet fil-fwied jew fil-qalb ma ġew osservati fi studji dwar ir-riskju ta' kanċer ta' sentejn f'esponimenti 17-il darba (fil-ġrieden) u 9 darbiet (fil-firien) oġhla mill-esponiment kliniku.

Sofosbuvir ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni f'sensiela ta' assaġġi *in vitro* jew *in vivo*, li kienu jinkludu mutaġeniċità batterjali, aberrazzjoni fil-kromożomi bl-użu ta' limfoċiti tad-demem periferali uman u assaġġi tal-mikronuklei tal-ġrieden *in vivo*.

Studji dwar ir-riskju ta' kanċer fil-ġrieden u l-firien ma jindikaw l-ebda riskju ta' kanċer ta' sofosbuvir mogħti f'dożi sa 600 mg/kg/jum fil-ġrieden u 750 mg/kg/jum fil-firien. L-esponiment għal GS-331007 f'dawn l-istudji kien sa 17-il darba (fil-ġrieden) u 9 darbiet (fil-firien) oġhla mill-esponiment kliniku f'doża ta' 400 mg ta' sofosbuvir.

Sofosbuvir ma kellu l-ebda effett fuq il-vijabilità embrijufetali jew fuq il-fertilità fil-firien u ma kienx teratoġeniku fi studji dwar l-iżvilupp fil-firien u fil-fniek. L-ebda effett avvers fuq l-imġiba, ir-riproduzzjoni, jew l-iżvilupp tal-frieħ fil-firien ma ġew irrappuratati. Fi studji fil-fniek, l-esponiment għal sofosbuvir kien ta' 6 darbiet tal-esponiment kliniku mistenni. Fi studji fil-firien, l-esponiment għal sofosbuvir ma setax jiġi determinat iżda l-marġni tal-esponiment ibbażati fuq il-metabolit maġġuri uman kienu bejn wieħed u ieħor 5 darbiet oġhla mill-esponiment kliniku b'doża ta' 400 mg ta' sofosbuvir.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-granijiet

Copovidone
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)
Butylated methacrylate copolymer bażiku
Talc
Colloidal anhydrous silica

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

Harvoni 33.75 mg/150 mg u 45 mg/200 mg granijiet miksiġa huma fornuti fi qratas b'rita tal-poliester/aluminju/polietilen f'kartuniet. Kull kartuna 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.

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3).

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/1/14/958/004
EU/1/14/958/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Novembru 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 01 ta' Awwissu 2019

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>

ANNESS II

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

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

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

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

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

Prodott mediċinali li 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 għandu jippreżenta l-ewwel PSURs għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSUR għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza 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 (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Harvoni 90 mg/400 mg pilloli miksija b'rita
ledipasvir/sofosbuvir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg ledipasvir u 400 mg sofosbuvir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u sunset yellow FCF (E110). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita.
84 (3 fliexken ta' 28) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/14/958/001 28 pillola miksija b'rita
EU/1/14/958/002 84 (3 flieken ta' 28) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Harvoni 90 mg/400 mg pilloli miksija b'rita [Pakkett 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 {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

Harvoni 45 mg/200 mg pilloli miksija b'rita
ledipasvir/sofosbuvir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg ledipasvir u 200 mg sofosbuvir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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/1/14/958/003 28 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Harvoni 45 mg/200 mg pilloli miksija b'rita [Pakkett 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 {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

TIKKETTAR TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Harvoni 33.75 mg/150 mg granijiet miksijin f'qartas
ledipasvir/sofosbuvir

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

Kull qartas ta' granijiet miksijin fih 33.75 mg ledipasvir u 150 mg sofosbuvir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 qartas f'kartuna.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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/1/14/958/004 28 qartas

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Harvoni 33.75 mg/150 mg granijiet miksijin f'qartas [Pakkett 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 {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Harvoni 33.75 mg/150 mg granijiet miksijin f'qartas
ledipasvir/sofosbuvir
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lott

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

6. OHRAJN

GILEAD

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

TIKKETTAR TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Harvoni 45 mg/200 mg granijiet miksijin f'qartas
ledipasvir/sofosbuvir

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

Kull qartas ta' granijiet miksijin fih 45 mg ledipasvir u 200 mg sofosbuvir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 qartas f'kartuna.

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/1/14/958/005 28 qartas

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Harvoni 45 mg/200 mg granijiet miksijin f'qartas [Pakkett 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 {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Harvoni 45 mg/200 mg granijiet miksijin f'qartas
ledipasvir/sofosbuvir
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lott

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

6. OHRAJN

GILEAD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Harvoni 90 mg/400 mg pilloli miksija b'rita
Harvoni 45 mg/200 mg pilloli miksija b'rita
ledipasvir/sofosbuvir

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

Jekk Harvoni ngħata b'riċetta tat-tabib għal ibnek/bintek, jekk jogħġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hi applikabbli għal ibnek/bintek (f'dan il-każ jekk jogħġbok aqra "ibnek/bintek" minflok "inti").

1. X'inhum Harvoni u għalxiex jintuża

Harvoni hi medicina li fiha s-sustanzi attivi ledipasvir u sofosbuvir. Harvoni jingħata biex jittratta infezzjoni kronika (għal żmien twil) bil-virus tal-epatite C f'adulti u tfal li għandhom 3 snin u aktar.

Epatite C hi infezzjoni tal-fwied ikkawżata minn virus. Is-sustanzi attivi fil-medicina jaħdmu flimkien billi jimblukkaw żewġ proteini differenti li l-virus jeħtieġ biex jikber u jirriproduci lilu nnifsu, u b'hekk jippermettu li l-infezzjoni tiġi eliminata b'mod permanenti mill-ġisem.

Xi kultant, Harvoni jittiehed ma' medicina oħra, ribavirin.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Harvoni

Tihux Harvoni

- **Jekk inti allergiku** għal ledipasvir, sofosbuvir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett).
- **Jekk bħalissa qed tiehu kwalunkwe wahda mill-medicini li ġejjin:**
 - **rifampicin u rifabutin** (antibijotici li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulozi);
 - **St. John's wort** (medicina li ġejja mill-ħxejjex li tintuża għall-kura tad-depressjoni);

- **carbamazepine, phenobarbital u phenytoin** (medicini li jintużaw għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
- **rosuvastatin** (medicina li tintuża għall-kura ta' kolesterol għoli).

→ Jekk kwalunkwe kundizzjoni minn dawn li ġejjin tapplika għalik, **tiħux Harvoni u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Twissijiet u prekawzzjonijiet

It-tabib tiegħek se jkun jaf jekk kwalunkwe mill-kundizzjonijiet li ġejjin japplikaw għalik. Dawn se jiġu kkunsidrati qabel tinbeda l-kura b'Harvoni.

- **problemi ohrajn tal-fwied** minbarra l-epatite Ċ, pereżempju
 - **jekk qed tistenna trapjant tal-fwied;**
 - **jekk bħalissa għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni preċedenti bil-virus tal-epatite B,** minhabba li t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorja aktar mill-qrib;
- **problemi tal-kliewi jew jekk qiegħed fuq dijaliżi tal-kliewi,** billi Harvoni ma ġiex ittestjat b'mod sħiħ f'pazjenti bi problemi severi tal-kliewi;
- **kura li għadha għaddejja għal infezzjoni tal-HIV,** billi t-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq li jissorvelja aktar mill-qrib.

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

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

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

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

Testijiet tad-demm

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

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

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt it-3 snin. L-użu ta' Harvoni fit-tfal li għandhom inqas minn 3 snin għadu ma ġiex studjat.

Mediċini ohra u Harvoni

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haġt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

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

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

Jekk m'intix ċert/a dwar hux qed tiehu mediċini oħrajn, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Xi mediċini m'għandhomx jingħataw ma' Harvoni.

- **Ma għandek tiehu ebda mediċina ohra li fiha sofosbuvir, wiehed mis-sustanzi attivi f'Harvoni.**
- **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk inti qed tiehu kwalunkwe mediċina minn dawn ta' hawn taht:
 - **amiodarone**, użat biex jikkura rata ta' taħbit tal-qalb irregolari
 - **tenofovir disoproxil fumarate** jew kwalunkwe mediċina li fiha tenofovir disoproxil fumarate, użata biex tikkura infezzjoni tal-HIV
 - **digoxin** użat biex jikkura kundizzjonijiet tal-qalb
 - **dabigatran** użat biex iraqqaq id-demm
 - **statins** jintużaw għall-kura ta' kolesterol għoli
 - **rifapentine** (antibijotiku użat għat-trattament ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulożi)
 - **oxcarbazepine** (mediċina użata għat-trattament tal-epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet)
 - **tipranavir** (użat biex jittratta infezzjoni tal-HIV).

Meta tiehu Harvoni ma' kwalunkwe wiehed minn dawn ta' hawn fuq, dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu sew, jew jagħmlu xi effetti sekondarji aktar gravi. It-tabib tiegħek jista' jkun jeħtieġ jagħtik mediċina differenti jew jaġġusta d-doża ta' mediċina li qed tiehu.

- **Ikseb parir minghand tabib jew spizjar** jekk tiehu mediċini użati biex jikkuraw **ulċeri fl-istonku, ħruq ta' stonku jew rifluss tal-aċidu**. Dan jinkludi:
 - antaċidi (bħal aluminium/magnesium hydroxide jew calcium carbonate). Dawn għandhom jittiehdu għall-inqas 4 sigħat qabel jew 4 sigħat wara Harvoni;
 - inibituri tal-pompa tal-protoni (bħal omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole). Dawn għandhom jittiehdu fl-istess ħin ta' Harvoni. Tihux inibituri tal-pompa tal-proton qabel Harvoni. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina differenti jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-mediċina li qed tiehu;
 - antagonisti tar-riċetturi H₂ (bħal famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine). It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina differenti jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-mediċina li qed tiehu.

Dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' ledipasvir f'demmek. Jekk inti qed tiehu waħda 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 tiehu dik il-mediċina.

Tqala u kontraċezzjoni

L-effetti ta' Harvoni matul it-tqala mhumiex magħrufa. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

It-tqala trid tiġi evitata jekk Harvoni jittiehed flimkien ma' ribavirin. Hu importanti hafna li inti taqra s-sezzjoni "Tqala" fil-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin b'attenzjoni kbira. Ribavirin jista' jagħmel hafna ħsara lil tarbija mhux imwiċda. Għalhekk, għandhom jittieħdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali jekk ikun hemm kwalunkwe ċans li sseħħ tqala.

- Inti jew is-sieheb tiegħek għandkom tużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul il-kura b' Harvoni flimkien ma' ribavirin u għal xi żmien wara. Hu importanti hafna li inti taqra s-sezzjoni "Tqala" fil-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin b'attenzjoni kbira. Staqs li tabib tiegħek għal metodu ta' kontraċezzjoni effettiv li jkun xieraq għalik.
- Jekk inti jew is-sieħba tiegħek tinqabad tqila waqt il-kura b' Harvoni u ribavirin jew fix-xhur ta' wara l-kura, inti trid tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok għajjen/a wara li tieħu Harvoni ma għandekx tieħu sehem f'attivitajiet li jeħtiegu konċentrazzjoni, pereżempju, issuqx, tirkibx rota u thaddimx magni.

Harvoni 90 mg/400 mg u 45 mg/200 mg pilloli miksija b'rita fih lactose

- Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Harvoni 90 mg/400 mg pilloli miksija b'rita fihom sunset yellow FCF (E110) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi

- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti allergiku/a għal sunset yellow FCF, imsejjah ukoll "E110" qabel tieħu din il-mediċina.

Harvoni fih sodium

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

3. Kif għandek tieħu Harvoni

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

Doża rakkomandata

Harvoni għandu jittiehed kif rakkomandat mit-tabib tiegħek. Id-doża rakkomandata ta' Harvoni fl-adulti hija **pillola waħda miksija b'rita ta' 90 mg/400 mg darba kuljum**. It-tabib tiegħek se jgħidlek għal kemm ġimghat għandek tieħu Harvoni.

Id-doża rakkomandata ta' Harvoni fi tfal li għandhom 3 snin u aktar hija bbażata fuq il-piż. Hu Harvoni kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Ibla' l-pillola shiħa/pilloli shiħ mal-ikel jew mhux mal-ikel. Tomgħodx, tgħaffiġx u taqsamx il-pillola għax għandha toghma morra ħafna. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok problemi biex tibra' l-pilloli.

Jekk qed tieħu antaċidu, ħudu għall-inqas 4 sigħat qabel jew għall-inqas 4 sigħat wara Harvoni.

Jekk qed tieħu inibitur tal-pompa tal-protoni, hu l-inibitur tal-pompa tal-protoni fl-istess ħin ta' Harvoni. Tihdux qabel Harvoni.

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

- Jekk tirremetti **inqas minn 5 sigħat wara** li tieħu Harvoni, hu doża oħra.
- Jekk tirremetti **iktar minn 5 sigħat wara li tkun** ħadt Harvoni, m'hemmx bżonn li tieħu doża oħra sakemm jasal il-ħin għad-doża skedata li jkun imissek.

Jekk tieħu Harvoni aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Harvoni

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

Jekk tinsa tieħu doża, ara f'tit kemm għadda żmien minn mindu ħadt Harvoni:

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

Tiqafx tieħu Harvoni

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji. Jekk tieħu Harvoni jista' jkollok wiehed jew aktar mill-effetti sekondarji t'hawn taħt:

Effetti sekondarji komuni ħafna

(jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- ugiħ ta' ras
- thossok għajjen/a

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- raxx

Effetti ohrajn li jistghu jiġu osservati matul il-kura b'Harvoni

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

- nefha tal-wieċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma (angjoedema).

Effetti ohra li jistghu jiġu osservati waqt it-trattament b'sofosbuvir:

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

- raxx sever u mifrux bi tqaxxir tal-gilda li jista' jkun akkumpanjat minn deni, sintomi bħal tal-influenza, infafet fil-halq, fl-ghajnejn u/jew fil-ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Harvoni

- **Is-sustanzi attivi huma** ledipasvir u sofosbuvir. Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg ledipasvir u 400 mg sofosbuvir jew 45 mg ledipasvir u 200 mg sofosbuvir.

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

Qalba tal-pillola:

Copovidone, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.

Kisja tar-rita:

Polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol, talc, u għall-pillola 90 mg/400 mg biss; sunset yellow FCF (E110)

Kif jidher Harvoni u l-kontenut tal-pakkett

Harvoni 90 mg/400 mg pilloli miksija b'rita huma oranġjo, b'forma ta' djamant, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "7985" fuq in-naħa l-ohra. Il-pillola hija twila madwar 19 mm u wiesgħa 10 mm.

Harvoni 45 mg/200 mg pilloli miksija b'rita huma bojod, b'forma ta' kapsula, imnaqqa b'“GSI” fuq naha wahda u b'“HRV” fuq in-naha l-oħra. Il-pillola hija twila madwar 14-il mm u wiesgħa madwar 7 mm.

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

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin:

- kartuniet ta' barra li fihom flixxun 1 ta' 28 pillola miksija b'rita għall pilloli miksija b'rita 90 mg/400 mg u 45 mg/ 200 mg.
- kartuniet ta' barra li fihom 3 fliexken ta' 28 (84) pillola miksija b'rita għall-pilloli miksija b'rita 90 mg/400 mg biss. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

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 113700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Harvoni 33.75 mg/150 mg granijiet miksijin f'qartas
Harvoni 45 mg/200 mg granijiet miksijin f'qartas
ledipasvir/sofosbuvir

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn 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 Harvoni u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Harvoni
3. Kif għandek tiehu Harvoni
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Harvoni
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

Jekk Harvoni ngħata b'riċetta tat-tabib għal ibnek/bintek, jekk jogħġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hi applikabbli għal ibnek/bintek (f'dan il-każ jekk jogħġbok aqra "ibnek/bintek" minflok "inti").

1. X'inhum Harvoni u għalxiex jintuża

Harvoni granijiet huma medicina li fiha s-sustanzi attivi ledipasvir u sofosbuvir li jingħataw f'formulazzjoni ta' granijiet. Harvoni jingħataw biex jikkura infezzjoni kronika (għal żmien twil) bil-virus tal-epatite C f'adulti u tfal b'età minn 3 snin 'il fuq.

Epatite C hi infezzjoni tal-fwied ikkawżata minn virus. Is-sustanzi attivi fil-medicina jaħdmu flimkien billi jimblukkaw żewġ proteini differenti li l-virus jeħtieġ biex jikber u jirriproduci lilu nnifsu, u b'hekk jippermettu li l-infezzjoni tiġi eliminata b'mod permanenti mill-ġisem.

Xi kultant, Harvoni jittieħed ma' medicina oħra, ribavirin.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Harvoni

Tiħux Harvoni

- **Jekk inti allergiku** għal ledipasvir, sofosbuvir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett).
- **Jekk bħalissa qed tiehu kwalunkwe waħda mill-medicini li ġejjin:**
 - **rifampicin u rifabutin** (antibijotiċi li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulozi);
 - **St. John's wort** (medicina li ġejja mill-ħxejjex li tintuża għall-kura tad-depressjoni);

- **carbamazepine, phenobarbital u phenytoin** (medicini li jintużaw għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
- **rosuvastatin** (medicina li tintuża għall-kura ta' kolesterol għoli).

→ Jekk kwalunkwe kundizzjoni minn dawn li ġejjin tapplika għalik, **tiħux Harvoni u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Twissijiet u prekawzzjonijiet

It-tabib tiegħek se jkun jaf jekk kwalunkwe mill-kundizzjonijiet li ġejjin japplikaw għalik. Dawn se jiġu kkunsidrati qabel tinbeda l-kura b'Harvoni.

- **problemi ohrajn tal-fwied** minbarra l-epatite Ċ, pereżempju
 - **jekk qed tistenna trapjant tal-fwied;**
 - **jekk bħalissa għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni preċedenti bil-virus tal-epatite B,** minhabba li t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorja aktar mill-qrib;
- **problemi tal-kliewi jew jekk qiegħed fuq dijaliżi tal-kliewi,** billi Harvoni ma ġiex ittestjat b'mod sħiħ f'pazjenti bi problemi severi tal-kliewi;
- **kura li għadha għaddejja għal infezzjoni tal-HIV,** billi t-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq li jissorvelja aktar mill-qrib.

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

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

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

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

Testijiet tad-demm

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

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

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt it-3 snin. L-użu ta' Harvoni fit-tfal li għandhom inqas minn 3 snin għadu ma ġiex studjat.

Mediċini ohra u Harvoni

Ghid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haġt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

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

Il-funzjoni tal-fwied tiegħek tista' tinbidel bit-trattament tal-epatite C u għalhekk tista' taffettwa mediċini ohra (eż. mediċini użati biex irażżnu s-sistema immuni tiegħek, eċċ.). Wara li tibda Harvoni, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jimmonitorja mill-qrib dawn il-mediċini l-oħra li qed tiehu u jagħmel aġġustamenti.

Jekk m'intix ċert/a dwar hux qed tiehu mediċini oħrajn, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Xi mediċini m'għandhomx jingħataw ma' Harvoni.

- **Ma għandek tiehu ebda mediċina ohra li fiha sofosbuvir, wiehed mis-sustanzi attivi f'Harvoni.**
- **Ghid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk inti qed tiehu kwalunkwe mediċina minn dawn ta' hawn taht:**
 - **amiodarone**, użat biex jikkura rata ta' taħbit tal-qalb irregolari
 - **tenofovir disoproxil fumarate** jew kwalunkwe mediċina li fiha tenofovir disoproxil fumarate, użata biex tikkura infezzjoni tal-HIV
 - **digoxin** użat biex jikkura kundizzjonijiet tal-qalb
 - **dabigatran** użat biex iraqqaq id-demm
 - **statins** jintużaw għall-kura ta' kolesterol għoli
 - **rifapentine** (antibijotiku użat għat-trattament ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulożi)
 - **oxcarbazepine** (mediċina użata għat-trattament tal-epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet)
 - **tipranavir** (użat biex jittratta infezzjoni tal-HIV).

Meta tiehu Harvoni ma' kwalunkwe wiehed minn dawn ta' hawn fuq, dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu sew, jew jagħmlu xi effetti sekondarji aktar gravi. It-tabib tiegħek jista' jkun jeħtieġ jagħtik mediċina differenti jew jaġġusta d-doża ta' mediċina li qed tiehu.

- **Ikseb parir minghand tabib jew spiżjar jekk tiehu mediċini użati biex jikkuraw ulċeri fl-istonku, ħruq ta' stonku jew rifluss tal-aċidu.** Dan jinkludi:
 - antaċidi (bħal aluminium/magnesium hydroxide jew calcium carbonate). Dawn għandhom jittiehdu għall-inqas 4 sigħat qabel jew 4 sigħat wara Harvoni;
 - inibituri tal-pompa tal-protoni (bħal omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole). Dawn għandhom jittiehdu fl-istess ħin ta' Harvoni. Tihux inibituri tal-pompa tal-proton qabel Harvoni. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina differenti jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-mediċina li qed tiehu;
 - antagonisti tar-riċetturi H₂ (bħal famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine). It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina differenti jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-mediċina li qed tiehu.

Dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' ledipasvir f'demmek. Jekk inti qed tiehu waħda 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 tiehu dik il-mediċina.

Tqala u kontraċezzjoni

L-effetti ta' Harvoni matul it-tqala mhumiex magħrufa. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

It-tqala trid tiġi evitata jekk Harvoni jittiehed flimkien ma' ribavirin. Hu importanti ħafna li inti taqra s-sezzjoni "Tqala" fil-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin b'attenzjoni kbira. Ribavirin jista' jagħmel ħafna ħsara lil tarbija mhux imwiġda. Għalhekk, għandhom jittieħdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali jekk ikun hemm kwalunkwe ċans li sseħħ tqala.

- Inti jew is-sieheb tiegħek għandkom tużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul il-kura b' Harvoni flimkien ma' ribavirin u għal xi żmien wara. 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.
- Jekk inti jew is-sieħba tiegħek tinqabad tqila waqt il-kura b'Harvoni u ribavirin jew fix-xhur ta' wara l-kura, inti trid tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok għajjen/a wara li tieħu Harvoni ma għandekx tieħu sehem f'attivitajiet li jeħtiegu konċentrazzjoni, pereżempju, issuqx, tirkibx rota u thaddimx magni.

Harvoni granijiet fihom lactose

- **Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.**

Harvoni granijiet fihom sodium

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

3. Kif għandek tieħu Harvoni

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

Doża rakkomandata

Harvoni għandu jittiehed kif rakkomandat mit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jgħidlek għal kemm żmien għandek tieħu Harvoni u kemm-il qartas għandek tieħu.

Id-doża rakkomandata hija **l-kontenut kollu tal-qartas(qratas), li jittiehed darba kuljum** mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Kif tagħti Harvoni granijiet mal-ikel biex jgħinek tiblagħhom:

1. Żomm il-qartas bil-linja minn fejn taqta' in-naħa ta' fuq
2. Ċaqlaq il-qartas bil-mod biex il-kontenut jinżel fil-qiegħ
3. Iftaħ il-qartas billi ċċarrat il-linja minn fejn taqta', jew uża l-imqass biex taqta' mal-linja

4. Bil-mod, ferra' l-kontenut kollu tal-qartas f'kuċċarina waħda jew aktar ta' ikel artab mhux aċiduż bhal ġulepp taċ-ċikkulata, patata maxx, jew ġelat fi jew taht temperatura ambjentali
5. Aċċerta ruhek li ma jifdalx granijiet fil-qartas
6. Hu l-granijiet kollha fi żmien 30 minuta minn meta thallathom bil-mod mal-ikel
7. Ibla' t-tahlita ta' ikel u granijiet minghajr ma tomghod biex tevita toghma morra. Kun ċert li jittiekel l-ikel kollu.

Kif tagħti Harvoni granijiet minghajr ikel jew ilma jew mal-ilma biex jghinek tiblagħhom:

1. Żomm il-qartas bil-linja minn fejn taqta' in-naħa ta' fuq
2. Ċaqlaq il-qartas bil-mod biex il-kontenut jinżel fil-qiegh
3. Iftaħ il-qartas billi ċċarrat il-linja minn fejn taqta', jew uża l-imqass biex taqta' mal-linja
4. Il-granijiet jistgħu jittiehdu direttament fil-halq u jinbelgħu minghajr ma tomghodhom sabiex tevita toghma morra jew ma' likwidi mhux aċidużi bhall-ilma. **Tużax** meraq tal-frott, pereżempju tat-tuffieħ, tal-cranberry, tal-gheneb, tal-laring, tal-ananas peress li dawn huma aċidużi u m'għandhomx jintużaw
5. Aċċerta ruhek li ma jifdalx granijiet fil-qartas
6. Ibla' l-granijiet kollha.

Jekk qed tiehu antaċidu, hu du għall-inqas 4 sigħat qabel jew għall-inqas 4 sigħat wara Harvoni.

Jekk qed tiehu inibitur tal-pompa tal-protoni, hu l-inibitur tal-pompa tal-protoni fl-istess hin ta' Harvoni. Tihdux qabel Harvoni.

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

- Jekk tirremetti **inqas minn 5 sigħat wara** li tiehu Harvoni, hu doża oħra.
- Jekk tirremetti **iktir minn 5 sigħat wara li tkun** haadt Harvoni, m'hemmx bżonn li tiehu doża oħra sakemm jasal il-hin għad-doża skedata li jkun imiss tiegħek.

Jekk tiehu Harvoni aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment 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' tiddekrivi faċilment dak li haadt.

Jekk tinsa tiehu Harvoni

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

Jekk tinsa tiehu doża, ara ftit kemm għadda żmien minn mindu haadt Harvoni:

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

Tiqafx tiehu Harvoni

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

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

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji. Jekk tiehu Harvoni jista' jkolllok wiehed jew aktar mill-effetti sekundarji t'hawn taht:

Effetti sekundarji komuni hafna

(jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- ugigh ta' ras
- thossok ghajjen/a

Effetti sekundarji komuni

(jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- raxx

Effetti ohrajn li jistghu jigu osservati matul il-kura b'Harvoni

Il-frekwenza tal-effetti sekundarji li gejgin mhijiex maghrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

- nefha tal-wicc, xufftejn, ilsien jew gerzuma (angioedema).

Effetti ohra li jistghu jigu osservati waqt it-trattament b'sofosbuvir:

Il-frekwenza tal-effetti sekundarji li gejgin mhijiex maghrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

- raxx sever u mifruq bi tqaxxir tal-gilda li jista' jkun akkumpanjat minn deni, sintomi bhal tal-influwenza, infafet fil-halq, fl-ghajnejn u/jew fil-genitali (sindrome ta' Stevens-Johnson).

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikolllok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. 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 mnizzla f'Appendici V**. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tghin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Harvoni

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Harvoni

Is-sustanzi attivi huma ledipasvir u sofosbuvir.

- **Harvoni 33.75 mg/150 mg granijiet miksijin f'qartas** fih 33.75 mg ledipasvir u 150 mg sofosbuvir.

- **Harvoni 45 mg/200 mg granijiet miksijin f'qartas** fihom 45 mg ledipasvir u 200 mg sofosbuvir.
- **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra** huma copovidone, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hypromellose, talc, titanium dioxide, macrogol, iron oxide yellow, iron oxide red, amino-methacrylate copolymer

Kif jidher Harvoni u l-kontenut tal-pakkett

Il-granijiet huma oranġjo u jinsabu ġo qartas.

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin:

- kartuna ta' barra li fiha 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-Tqeghid 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 113700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

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