

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sovaldi 400 mg pilloli miksijsa b'rita
Sovaldi 200 mg pilloli miksijsa b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Sovaldi 400 mg pilloli miksijsa b'rita

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

Sovaldi 200 mg pilloli miksijsa b'rita

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 200 mg ta' sofosbuvir.

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksijsa b'rita.

Sovaldi 400 mg pilloli miksijsa b'rita

Pillola miksijsa b'rita, safra, b'forma ta' kapsula, b'daqs ta' madwar 20 mm x 9 mm, imnaqqxa b"“GSI” fuq naħha waħda u “7977” fuq in-naħha l-oħra.

Sovaldi 200 mg pilloli miksijsa b'rita

Pillola miksijsa b'rita, safra, b'forma ovali, b'daqs ta' madwar 15-il mm x 8 mm, imnaqqxa b"“GSI” fuq naħha waħda u “200” fuq in-naħha l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sovaldi huwa indikat flimkien ma' prodotti mediciċinali oħra għat-trattament ta' epatite C kronika (CHC - chronic hepatitis C) f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

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

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożologija

Id-doża rakkodata ta' Sovaldi fl-adulti hi ta' pillola waħda ta' 400 mg, li tittieħed mill-ħalq, darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża rakkodata ta' Sovaldi fil-pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq hija bbażata fuq il-piż (kif mogħti fid-dettall fit-Tabella 2). Sovaldi għandu jittieħed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Sovaldi granijiet orali huma disponibbli għat-trattament tal-infezzjoni kronika bl-HCV f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq li jkollhom diffikultà biex jiblgħu pilloli miksija b'rita. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Sovaldi 150 mg jew 200 mg granijiet.

Sovaldi għandu jintużha flimkien ma' prodotti mediciinali oħrajn. Monoterapija ta' Sovaldi mhixx iż-żarru rakkomandata (ara sejjjoni 5.1). Irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediciinali li jintużaw flimkien ma' Sovaldi. Il-prodott(i) mediciinali mogħti(ja) flimkien rakkomandat(i) u t-tul ta' żmien tat-terapija kkombinata b'Sovaldi huma pprovduti f'Tabu 1.

Tabu 1: Prodott(i) mediciinali mogħti(ja) flimkien u t-tul ta' żmien tat-trattament rakkomandati ghall-adulti u l-pazjenti pedjatriċi ttrattati bit-terapija kkombinata b'Sovaldi

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

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

- a. Għal pazjenti li rċivew kura fil-passat b'infezzjoni ta' HCV ġenotip 1, ma teżisti l-ebda *data* bil-kombinazzjoni ta' Sovaldi, ribavirin u peginterferon alfa (ara sejjjoni 4.4).
- b. Għandha tingħata konsiderazzjoni li t-tul tat-terapija jista' potenzjalment jiġi estiż għal aktar minn 12-il ġimgħa u sa mhux aktar minn 24 ġimgħa; speċjalment għal dawk is-sottogruppi li jkollhom fattur wieħed jew aktar storikament assoċjat ma' rati iktar baxxi ta' rispons għal terapiji bbażati fuq interferon (eż. fibroži/ċirroži avvanzata, konċentrazzjonijiet viralij għoljin fil-linjal bażi, razza sewda, ġenotip IL28B mhux CC, l-ebda rispons fil-passat għal terapija b'peginterferon alfa u ribavirin).
- c. Adulti: ribavirin ibbażat fuq il-piż (< 75 kg = 1,000 mg u ≥ 75 kg = 1,200 mg); jingħata mill-ħalq f'żewġ doži maqsumin mal-ikel.
- d. Ara t-Tabella 2 għal rakkomandazzjoni tad-dożagiġ ta' Sovaldi bbażat fuq il-piż għall-pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq.
- e. Ara t-Tabella 3 għal rakkomandazzjoni tad-dożagiġ ta' ribavirin ibbażat fuq il-piż għall-pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq.
- f. Ara Popolazzjoni speċjali ta' pazjenti – Pazjenti li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied hawn taħt.

Tabu 2: Dożagiġ għall-pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq li jużaw il-pilloli Sovaldi*

Piż tal-Ġisem (kg)	Dożagiġ tal-Pilloli Sovaldi	Doża ta' Kuljum ta' Sofosbuvir
≥ 35	pillola waħda ta' 400 mg darba kuljum jew žewġ pilloli ta' 200 mg darba kuljum	400 mg/jum
17 sa < 35	pillola waħda ta' 200 mg darba kuljum	200 mg/jum

* Sovaldi huwa disponibbli wkoll bhala granijiet għall-użu f'pazjenti pedjatriċi b'CHC minn età ta' 3 snin 'il fuq (ara sejjjoni 5.1). Pazjenti li jiżnu < 17-il kg mhumiex rakkomandati li jieħdu l-pilloli. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Sovaldi 150 mg jew 200 mg granijiet.

F'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq, huwa rakkomandat id-dožagg ta' ribavirin li ġej meta ribavirin jinqasam f'żewġ doži ta' kuljum u jingħata mal-ikel:

Tabella 3: Gwida għad-dožagg ta' ribavirin meta jingħata flimkien ma' Sovaldi lill-pazjenti pedjatriċi infettati bl-HCV minn età ta' 3 snin 'il fuq

Piż tal-ġisem kg (lbs)	Doža ta' kuljum ta' RBV*
< 47 (< 103)	15-il mg/kg/jum
47-49 (103-108)	600 mg/jum
50-65 (110-143)	800 mg/jum
66-80 (145-176)	1,000 mg/jum
> 81 (178)	1,200 mg/jum

* Id-dožagg ta' kuljum ta' ribavirin huwa bbażat fuq il-piż u jingħata mill-ħalq f'żewġ doži maqsumin mal-ikel.

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

Bdil tad-doža fl-adulti

It-tnaqqis tad-doža ta' Sovaldi mhuwiex rakkomandat.

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

Jekk pazjent ikollu reazzjoni avversa serja potenzjalment relatata ma' ribavirin, id-doža ta' ribavirin għandha tiġi mmodifikata jew titwaqqaf, jekk ikun xieraq, sakemm ir-reazzjoni avversa tbatti jew tonqos fis-severità. It-Tabella 4 tipprovd linji gwida għal tibdil fid-doža u l-waqfien tagħha fuq il-baži tal-konċentrazzjoni tal-emoglobina u l-istat kardijaku tal-pazjent.

Tabella 4: Linja gwida għal tibdil fid-doža ta' ribavirin għall-għoti flimkien ma' Sovaldi fl-adulti

Valuri tal-laboratorju	Naqqas id-doža 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 li jdum 4 ġimħat	< 12 g/dL minkejja 4 ġimħat f'doža mnaqqsa

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

Bdil fid-doža f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq

It-tnaqqis tad-doža ta' Sovaldi mhuwiex rakkomandat.

Jekk pazjent ikollu reazzjoni avversa serja potenzjalment relatata ma' ribavirin, id-doža ta' ribavirin għandha tiġi mmodifikata jew titwaqqaf, jekk ikun xieraq, sakemm ir-reazzjoni avversa tbatti jew tonqos fis-severità. Irreferi għall-informazzjoni dwar kif tingħata riċetta għal ribavirin għall-gwida dwar il-modifika jew it-twaqqif tad-doža.

Waqfien tad-dožagg

Jekk il-prodotti medicinali l-oħra jnijiet li jintużaw flimkien ma' Sovaldi jitwaqqfu għalkollox, Sovaldi għandu jitwaqqaf ukoll (ara sezzjoni 4.4).

Rimettar u doži maqbuża

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk isehħi rimettar sa sagħtejn wara d-dožagg, għandha tittieħed doža oħra. Jekk rimettar isehħi aktar minn sagħtejn wara d-dožagg, ma tkun meħtieġa l-ebda doža oħra. Dawn ir-rakkommandazzjonijiet huma bbażati fuq il-kinetika ta' assorbiment ta' sofosbu vir u GS-331007 li tissu għixx li l-maġgoranza tad-doža tiġi assorbita fi żmien sagħtejn wara d-dožagg.

Jekk tinqabeż doža u dan ikun fi żmien 18-il siegħa mill-hin normali li s-soltu tittieħed, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doža mill-aktar fis possibbli, u mbagħad il-pazjenti għandhom jieħdu d-doža li jmiss fil-ħin tas-soltu. Jekk ikunu għaddew aktar minn 18-il siegħa, allura l-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jistennew u jieħdu d-doža li jmiss fil-ħin tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jiħdux doža doppja.

Popolazzjonijiet specjali ta' pazjenti

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-rata 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 jeħtiegu l-emodjalisi. Sovaldi jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doža meta ma jkunx hemm disponibbli għażiex oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjoni 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

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

Pazjenti li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied

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

Pazjenti adulti li jirċievu trapjant tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika b'età ta' < 3 snin

Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' Sovaldi fit-tfal b'età ta' < 3 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilgħu l-pillola jew il-pilloli shah. Il-pillola jew il-pilloli mikṣija b'rita m'għandhomx jintmagħdu jew jitfarrku, minħabba t-togħma morra tas-sustanza attiva. Il-pillola jew il-pilloli għandhom jittieħdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Prodotti medicinali li huma indutturi qawwija ta' P-glikoproteina (P-gp) fl-imsaren (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin u St. John's wort). L-ghoti flimkien se jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir fil-plażma u jista' jirriżulta f'telf fl-effikaċja ta' Sovaldi (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

Generali

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

Bradikardija severa u mblokkar tal-qalb

Kažijiet ta' periklu ghall-ħajja ta' bradikardija severa u mblokkar tal-qalb gew osservati meta korsijiet li fihom sofosbuvir jintużaw flimkien ma' amiodarone. Il-bardikardija generalment seħħet fi żmien sīgħat sa jiem, iżda kažijiet b'hin itwal ghall-bidu gew osservati l-biċċa l-kbira sa ġimaginej wara l-bidu tat-trattament għal HCV.

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

Jekk tinhass il-ħtieġa ta' użu konkomitanti ta' amiodarone, huwa rrakkomandat li ghall-ewwel 48 siegħa wara l-ġhoti flimkien, il-pazjenti jsir il-hom 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 ġimaginej ta' trattament.

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

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

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

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

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

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

Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-kura ta' dawn il-pazjenti, u li t-tul tat-terapija b'sofosbuvir, peginterferon alfa u ribavirin jista' potenzjalment jiġi estiż għal aktar minn 12-lil ġimgħa u sa mhux aktar minn 24 ġimgħa; speċjalment għal dawk is-sottogruppi li jkollhom fattur wieħed jew aktar storikament assoċċiat ma' rati iktar baxxi ta' respons għal terapiji bbażati fuq interferon (fibroži/ċirroži avvanzata, konċentrazzjonijiet viralni għoljin fil-linjal bażi, razza sewda, ġenotip IL28B mhux CC).

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

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

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

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

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

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

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

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

L-użu ma' indutturi moderati ta' P-gp

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

Użu f'pazjenti bid-dījabete

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

Indeboliment tal-kliewi

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR ta' < 30 mL/min/1.73 m²) u ESRD li jkunu jeħtiegu l-emodijalisti. Sovaldi jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doža meta ma jkunx hemm disponibbli għażiż li qed tħalli kien minn tħalli. Ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2). Meta Sovaldi jintuża flimkien ma' ribavirin jew peginterferon alfa/ribavirin, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott għal ribavirin għal pazjenti bi tneħħija tal-krejatinina (CrCl) ta' < 50 mL/min (ara wkoll sezzjoni 5.2).

Eċċipjenti

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

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

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

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

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

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

Pazjenti kkurati b'antagonisti tal-vitamina K

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

L-impatt ta' terapija b'DAA fuq medicini 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-tnejħija tal-HCV.

Interazzjonijiet oħrajn

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Sovaldi ma' prodotti medicinali potenziali li jingħataw fl-istess hin qed jintwerew fil-qosor f'Tabbera 5 hawn taħt (fejn 90% intervall ta' kinfidenza (CI - confidence interval) tal-proporzjon tal-geometric least-squares mean (GLSM) kien fil-medda ta' “↔”, estiżza ‘l fuq “↑”, jew estiżza ‘l isfel “↓” tal-limiti determinati minn qabel tal-ekwivalenza). It-tabbera ma tinkludix kollo.

Tabbera 5: Interazzjonijiet bejn Sovaldi u prodotti medicinali oħrajn

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kinfidenza) għal AUC, C_{\max} , $C_{\min}^{a,b}$	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
ANALETTIČI		
Modafinil	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-ghoti flimkien ta' Sovaldi ma' modafinil hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnnaqqas ta' Sovaldi. Għoti flimkien bħal dan mhuwiex rakkomandat.
ANTIARRITMIČI		
Amiodarone	L-effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' amiodarone u sofosbuvir mhuwiex magħruf.	L-ghoti flimkien ta' amiodarone ma' kors li fih sofosbuvir jista' jwassal għal bradikardija sintomatika serja. Uža biss jekk ma tkun disponibbli ebda alternattiva oħra. Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib jekk dan il-prodott medicinali jingħata ma' Sovaldi (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
ANTIKOAGULANTI		
Antagonisti tal-vitamina K	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR bl-antagonisiti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minħabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'Sovaldi.
MEDIĆINI ANTİKONVULZIVI		
Phenobarbital Phenytoin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	Sovaldi hu kontraindikat ma' phenobarbital u phenytoin (ara sezzjoni 4.3).
Carbamazepine	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)	Sovaldi hu kontraindikat ma' carbamazepine (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediciñali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediciña. Proporjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Sovaldi
Oxcarbazepine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennja:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-ġħoti flimkien ta' Sovaldi ma' oxcarbazepine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Sovaldi. Għoti flimkien bħal dan mħuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
ANTIMIKOBATTERJALI		
Rifampicin ^f (Doža waħda ta' 600 mg)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) C _{min} (NA) (Induzzjoni ta' P-gp)	Sovaldi hu kontraindikat ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ 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)	Mhux meħtieg aġġustament fid-doža ta' Sovaldi meta jintuża flimkien ma' rifabutin.
Rifapentine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennja:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-ġħoti flimkien ta' Sovaldi ma' rifapentine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Sovaldi. Għoti flimkien bħal dan mħuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
SUPPLIMENTI LI ĜEJJIN MILL-HXEJJEX		
St. John's wort	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennja:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	Sovaldi hu kontraindikat ma' St. John's wort (ara sezzjoni 4.3).
MEDIĆINI ANTIVIRALI KONTRA L-HCV: INIBITURI TAL-PROTEASE TAL-HCV		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennja:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV jew BOC)	Ma teżisti ebda <i>data</i> dwar interazzjonijiet bejn mediciña u oħra dwar l-ġħoti flimkien ta' Sovaldi ma' boceprevir jew telaprevir.

Prodott mediciinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediciina. Proporjon medju (90% intervall ta' kufidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Sovaldi
ANALġESIČI NARKOTIČI		
Methadone ^f (Terapija ta' manteniment b'methadone [30 sa 130 mg/jum])	<p><i>R-methadone</i> ↔ C_{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C_{min} 0.94 (0.77, 1.14)</p> <p><i>S-methadone</i> ↔ C_{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C_{min} 0.95 (0.74, 1.22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.95^c (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30^c (1.00, 1.69) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.73^c (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04^c (0.89, 1.22) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew methadone mhu meħtieġ meta sofosbuvir u methadone jintużaw fl-istess hin.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporin ^e (Doža waħda ta' 600 mg)	<p><i>Ciclosporin</i> ↔ C_{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew ciclosporin mhu meħtieġ fil-bidu tal-ġħoti tagħhom flimkien. Wara, jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ mill-qrib u l-possibbiltà ta' aġġustament tad-doża ta' ciclosporin.
Tacrolimus ^e (Doža waħda ta' 5 mg)	<p><i>Tacrolimus</i> ↓ C_{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↔ AUC 1.09 (0.84, 1.40) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew tacrolimus mhu meħtieġ fil-bidu tal-ġħoti tagħhom flimkien. Wara, jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ mill-qrib u l-possibbiltà ta' aġġustament tad-doża ta' tacrolimus.

Prodott mediciñali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediciña. Proporzione medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
MEDIĆINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE		
Efavirenz ^f (600 mg darba kuljum) ^d	<i>Efavirenz</i> ↔ C _{max} 0.95 (0.85, 1.06) ↔ AUC 0.96 (0.91, 1.03) ↔ C _{min} 0.96 (0.93, 0.98) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C _{min} (NA)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew efavirenz mhu meħtieg meta sofosbuvir u efavirenz jintużaw fl-istess hin.
Emtricitabine ^f (200 mg darba kuljum) ^d	Emtricitabine ↔ C _{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.05) ↔ C _{min} 1.04 (0.98, 1.11) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C _{min} (NA)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew emtricitabine mhu meħtieg meta sofosbuvir u emtricitabine jintużaw fl-istess hin.
Tenofovir disoproxil ^f (245 mg darba kuljum) ^d	<i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 1.25 (1.08, 1.45) ↔ AUC 0.98 (0.91, 1.05) ↔ C _{min} 0.99 (0.91, 1.07) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C _{min} (NA)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew tenofovir disoproxil mhu meħtieg meta sofosbuvir u tenofovir disoproxil jintużaw fl-istess hin.
Rilpivirine ^f (25 mg darba kuljum)	<i>Rilpivirine</i> ↔ C _{max} 1.05 (0.97, 1.15) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.09) ↔ C _{min} 0.99 (0.94, 1.04) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C _{max} 1.21 (0.90, 1.62) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.27) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1.06 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.01 (0.97, 1.04) C _{min} (NA)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew rilpivirine mhu meħtieg meta sofosbuvir u rilpivirine jintużaw fl-istess hin.

Prodott mediciinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediciina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
MEDIĆINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TAL-PROTEASE TAL-HIV		
Darunavir imsaħħaħ b'ritonavir ^f (800/100 mg darba kuljum)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew darunavir (imsaħħaħ b'ritonavir) mhu meħtieg meta sofosbuvir u darunavir jintużaw fl-istess ħin.
MEDIĆINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TA' INTEGRASE		
Raltegravir ^f (400 mg darbejn kuljum)	<p><i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C_{min} 0.95 (0.81, 1.12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1.09 (0.99, 1.20) ↔ AUC 1.03 (0.97, 1.08) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew raltegravir mhu meħtieg meta sofosbuvir u raltegravir jintużaw fl-istess ħin.
KONTRACETTIVI ORALI		
Norgestimate/ethinyl estradiol	<p><i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1.06 (0.93, 1.22) ↔ AUC 1.05 (0.92, 1.20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↔ AUC 1.19 (0.98, 1.44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Ethinyl estradiol</i> ↔ C_{max} 1.14 (0.96, 1.36) ↔ AUC 1.08 (0.93, 1.25) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' norgestimate/ethinyl estradiol mhu meħtieg meta sofosbuvir u norgestimate/ethinyl estradiol jintużaw fl-istess ħin.

NA = mhux disponibbli/mhux applikabbli

- a. Proporzjon medju (90% CI) tal-farmakokinetika tal-mediciina mogħtija flimkien ma'/mingħajr sofosbuvir u l-proporzjon medju ta' sofosbuvir u GS-331007 ma'/mingħajr il-mediciina mogħtija flimkien. L-ebda effett = 1.00
- b. L-istudji kollha dwar l-interazzjonijet imwettqa f'voluntiera f'sahħithom
- c. Paragun ibbażat fuq kontroll storiku
- d. Mogħti bhal Atripla
- e. Limiti ta' bijoekwivalenza 80%-125%
- f. Limiti ta' ekwivalenza 70%-143%

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

Tqala

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

Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-iżvilupp fetali fil-firien u l-fniek fl-ogħla doži ttestjati. Madankollu, ma kienx possibbli li l-marġni tal-esponenti li ntlaħqu għal sofosbuvir fil-firien jiġu stmati b'mod shiħ meta mqabbbla mal-esponenti fil-bneden fid-doża klinika rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

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

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

Treddiġħ

Mħux magħruf jekk sofosbuvir u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

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

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Għalhekk, Sovaldi m'għandux jintużha waqt it-treddiġħ.

Fertilità

M'hemm l-ebda data fil-bneden dwar l-effett ta' Sovaldi fuq il-fertilità. Studji f'annimali ma wrewx effetti ta' hsara fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà fl-adulti

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq data miġbura minn ħames studji kliniči ta' Fażi 3 (kemm ikkontrollati kif ukoll mhux ikkontrollati).

Sovaldi ġie studjat flimkien ma' ribavirin, flimkien ma' jew mingħajr peginterferon alfa. F'dan il-kuntest, ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-mediciċina spċċifika għal sofosbuvir. L-aktar

reazzjonijiet avversi komuni tal-mediċina li seħħew f'pazjenti li kienu qed jircieu sofosbuvir u ribavirin jew sofosbuvir, ribavirin u peginterferon alfa kienu għeja, u ġiġi ta' ras, dardir u nuqqas ta' rqad.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina li ġejjin gew identifikati b'sofosbuvir flimkien ma' ribavirin jew flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (Tabella 6). Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkti hawn taħt, 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 6: Reazzjonijiet avversi tal-mediċina identifikati b'sofosbuvir flimkien ma' ribavirin jew peginterferon alfa u ribavirin

Frekwenza	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infekzjonijiet u infestazzjonijiet:</i>		
Komuni	nażofaringiġite	
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:</i>		
Komuni ħafna	tnejis fl-emoglobina	anemija, newtropenia, tnejis fl-ġħadd ta' limfociti, tnejis fl-ġħadd tal-plejtlits
Komuni	anemija	
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutriżjoni:</i>		
Komuni ħafna	nuqqas ta' aptit ^d	nuqqas ta' aptit
Komuni		tnejis fil-piż
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>		
Komuni ħafna	nuqqas ta' rqad	nuqqas ta' rqad
Komuni	dipressjoni	dipressjoni, ansjetà, agitazzjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuža:</i>		
Komuni ħafna	uġiġi ta' ras	sturdament, uġiġi ta' ras
Komuni	disturbi fl-attenzjoni	emigranja, disturbi fil-memorja, disturb fl-attenzjoni
<i>Disturbi fl-ġħajnejn:</i>		
Komuni		vista mċajpra
<i>Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali:</i>		
Komuni ħafna		qtugħi ta' nifs, sogħla
Komuni	qtugħi ta' nifs, qtugħi ta' nifs minħabba l-istrapazz, sogħla	qtugħi ta' nifs minħabba l-istrapazz
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>		
Komuni ħafna	dardir	dijarea, dardir, rimettar
Komuni	skonfort addominali, stitikezza, halq xott, rifluss gastroesofagali	stitikezza, halq xott, rifluss gastroesofagali
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>		
Komuni ħafna	żieda fil-bilirubina fid-demm	żieda fil-bilirubina fid-demm
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>		
Komuni ħafna		raxx, hakk
Komuni	alopecja, ġilda xotta, hakk	alopecja, ġilda xotta
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>		
Komuni ħafna		artralgja, mijalġja
Komuni	artralgja, uġiġi fid-dahar, spażmi fil-muskoli, majalġja	uġiġi fid-dahar, spażmi fil-muskoli
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>		
Komuni ħafna	għeja, irritabilità	terter ta' bard, għeja, mard qisu influenza, irritabilità, uġiġi, deni
Komuni	Deni, astenja	uġiġi fis-sider, astenja

- a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. In-nuqqas ta' aptit gie identifikat bħala reazzjoni avversa tal-mediċina għal Sovaldi flimkien ma' soluzzjoni orali ta' ribavirin f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin sa < 12-il sena

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Arritmiji kardijaċi

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

Disturbi fil-ġilda

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

Popolazzjoni(jiet) specċjali oħrajn

Koinfezzjoni b'HIV/HCV

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

Pazjenti li jkunu qed jistenne trapjant tal-fwied

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

Pazjenti b'Indeboliment tal-Kliewi

Sofosbuvir f'kombinazzjoni ta' doża fissa ma' ledipasvir ingħata għal 12-il ġimgħa lil 18-il pazjent b'CHC ta' ġenotip 1 u indeboliment sever tal-kliewi fi studju open-label (Studju 0154). Is-sigurtà ta' sofosbuvir f'kombinazzjoni ta' doża fissa ma' ledipasvir jew velpatasvir giet studjata f'154 pazjent b'ESRD li kienu jeħtieġ emodjalisi (Studju 4062 u Studju 4063). F'dan l-ambjent, l-esponenti 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 żididitx b'mod ċar minn dak li hu mistenni f'pazjenti b'ESRD.

Pazjenti adulti li jirċievu trapjant tal-fwied

Il-profil tas-sigurtà ta' sofosbuvir u ribavirin f'adulti b'epatite Ċ kronika li jirċievu trapjant tal-fwied, kien simili għal dak osservat f'pazjenti kkurati b'sofosbuvir u ribavirin fi studji kliniči ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1). Fi studju 0126, tnaqqis fl-emoglobin waqt il-kura kien komuni hafna, bi 32.5% (13/40 pazjent) li kellhom tnaqqis fl-emoglobin għal < 10 g/dL, li 1 minnhom kellu wkoll tnaqqis għal < 8.5 g/dL. Tmien pazjenti (20%) irċivew epoetin u/jew prodott tad-demm. F'5 pazjenti (12.5%), il-mediċini tal-istudju twaqqufu, ġew modifikati jew interrotti minħabba avvenimenti avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' Sovaldi fil-pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq huma bbażati fuq *data* minn 106 pazjenti li ġew ittrattati b'Sovaldi u ribavirin għal 12-il ġimgħa (pazjenti b'ġenotip 2) u għal 24 ġimgħa (pazjenti b'ġenotip 3) fi prova klinika ta' Fażi 2, open-label. Ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-mediċina specifika għal Sovaldi. Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu ġeneralment konsistenti ma' dawk osservati fl-istudji kliniči ta' Sovaldi flimkien ma' ribavirin fl-adulti (ara Tabella 6). In-nuqqas ta' aptit gie osservat bħala reazzjoni avversa tal-mediċina komuni ħafna għal Sovaldi meta jingħata flimkien ma' soluzzjoni orali ta' ribavirin f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin sa < 12-il sena.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doža eċċessiva

L-ogħla doža dokumentata ta' sofosbuvir kienet doža waħda supraterapewtika ta' sofosbuvir 1,200 mg mogħtija lil 59 individwu f'saħħiethom. F'dak l-istudju, ma kien hemm l-ebda effett hażin osservat f'dan il-livell ta' doža, u r-reazzjonijiet avversi kienu simili fil-frekwenza u fis-severità għal dawk irrappurtati fil-gruppi ta' kura bi plaċebo u b'sofosbuvir 400 mg. L-effetti ta' doži oħġla mhumiex magħħrufa.

M'hemm l-ebda antidotu spċificu għal doža eċċessiva b'Sovaldi. Jekk isseħħi doža eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità. Il-kura ta' doža eċċessiva b'Sovaldi tikkonsisti minn miżuri ta' appogg generali li jinkludu l-monitora ggħi tas-sinjal vitali kif ukoll l-observazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. L-emodijalisi tista' tneħħi b'mod effiċjenti (53% proporzjon ta' estrazzjoni) il-metabolit predominant li jiċċirkola GS-331007. Sessjoni ta' emodijalisi ta' 4 sigħat neħħiet 18% tad-doža mogħtija.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali li jaġixxi b'mod dirett, Kodiċi ATC: J05AP08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Attività antivirali

F'assagġġi HCV replicon, il-valuri tal-konċentrazzjoni effettiva (EC_{50}) ta' sofosbuvir kontra replicons b'tul shiħ minn ġenotip 1a, 1b, 2a, 3a u 4a kienu 0.04, 0.11, 0.05, 0.05 u 0.04 μM , rispettivament, u l-valuri EC_{50} ta' sofosbuvir kontra replicons 1b kimerici li jikkodifikaw NS5B minn ġenotip 2b, 5a jew 6a kienu 0.014 sa 0.015 μM . Il-medja ta' $\pm SD$ EC_{50} ta' sofosbuvir kontra sekwenzi ta' replicons kimerici li jikkodifikaw NS5B minn iżolati kliniči kienet ta' $0.068 \pm 0.024 \mu M$ għal ġenotip 1a ($n = 67$), $0.11 \pm 0.029 \mu M$ għal ġenotip 1b ($n = 29$), $0.035 \pm 0.018 \mu M$ għal ġenotip 2 ($n = 15$) u $0.085 \pm 0.034 \mu M$ għal ġenotip 3a ($n = 106$). F'dawn l-assagġġi, l-attività antivirali *in vitro* ta' sofosbuvir kontra l-ġenotipi inqas komuni 4, 5 u 6 kienet simili għal dik osservata għal ġenotipi 1, 2 u 3.

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

Reżistenza

Koltura fiċċ-celluli

HCV replicons 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 għiet assoċjata mas-sostituzzjoni NS5B primarja S282T fil-ġenotipi replicon kollha eżaminati. Mutagenesi diretta

mis-sit tas-sostituzzjoni S282T f'replicons ta' 8 genotipi, irriżultat f'suxxettibilità mnaqqa ta' minn 2 sa 18-il darba għal sofosbuvir u naqqset il-kapaċċità tar-replikazzjoni viral b'89% sa 99% meta mqabbla mal-wild-type korrispondenti. F'assagi bijokimiċi, NS5B polymerase rikombinanti minn genotipi 1b, 2a, 3a u 4a li jesprimu s-sostituzzjoni S282T, urew suxxettibilità mnaqqa għal GS-461203 meta mqabbla ma' wild-types rispettivi.

Fi studji kliniči - Adulti

F'analizi miġbura ta' 991 pazjent li rċivew sofosbuvir fi studji ta' Faži 3, 226 pazjent kkwalifikaw għal analiżi ta' rezistenza minħabba falliment virologiku jew waqfien bikri tal-mediċina tal-istudju u kellhom HCV RNA ta' > 1,000 IU/mL. Sekwenzi NS5B wara l-linjal bażi kien disponibbli għal 225 mill-226 pazjent, b'data b'sekwenzar profond (cutoff tal-assaġġ ta' 1%) ta' 221 minn dawn il-pazjenti. Is-sostituzzjoni S282T assoċċjata ma' rezistenza għal sofosbuvir ma nstabet fl-ebda wieħed minn dawn il-pazjenti permezz ta' sekwenzar profond jew sekwenzar tal-popolazzjoni. Is-sostituzzjoni S282T f'NS5B ġiet osservata f'individwu wieħed li kien qed jirċievi Sovaldi waħdu fi studju ta' Faži 2. Dan l-individwu kelli < 1% HCV S282T fil-linjal bażi u żviluppa S282T (> 99%) 4 ġimħat wara l-kura, li riżultat f'bidla ta' 13.5 drabi fl-EC₅₀ ta' sofosbuvir u naqqset il-kapaċċità tar-replikazzjoni viral. Is-sostituzzjoni S282T reġgħet lura għal wild-type matul it-8 ġimħat ta' wara u ma setgħetx tiġi osservata aktar permezz ta' sekwenzar profond wara 12-il ġimħa wara l-kura.

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

Effett ta' polimorfiżmi ta' HCV fil-linjal bażi fuq ir-riżultat tal-kura

Popolazzjoni adulta

Sekwenzi ta' NS5B fil-linjal bażi nkisbu għal 1,292 pazjent minn studji ta' Faži 3 permezz ta' sekwenzar tal-popolazzjoni, u s-sostituzzjoni S282T ma nstabet fl-ebda individwu b'sekwenza disponibbli fil-linjal bażi. F'analizi li evalwat l-effett ta' polimorfiżmi fil-linjal bażi fuq ir-riżultat tal-kura, ma ġiet osservata l-ebda assoċċazzjoni statistikament sinifikanti bejn il-preżenza ta' kwalunkwe varjant ta' HCV NS5B fil-linjal bażi u r-riżultat tal-kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-preżenza ta' NS5B RAVs ma kellhiex impatt fuq ir-riżultat tat-trattament; il-pazjenti kollha b'RAVs ta' inhibitur ta' nucleoside ta' NS5B fil-linjal bażi kisbu SVR wara trattament b'sofosbuvir.

Rezistenza inkroċjata

Replicons HCV li jesprimu s-sostituzzjoni S282T assoċċjata ma' rezistenza għal sofosbuvir kien suxxettibbi b'mod shiħ għal klassijiet oħrajn ta' medicini kontra l-HCV. Sofosbuvir żamm l-attività kontra s-sostituzzjonijiet ta' NS5B, L159F u L320F, assoċċjati ma' rezistenza għal inhibituri oħrajn ta' nucleoside. Sofosbuvir kien attiv b'mod shiħ kontra sostituzzjonijiet assoċċjati ma' rezistenza għal antivirali oħrajn li jaġixxu b'mod dirett b'mekkaniżmi ta' azzjoni differenti, bħal inhibituri non-nucleoside ta' NS5B, inhibituri ta' protease NS3 u inhibituri ta' NS5A.

Effikaċċja klinika u sigurtà

L-effikċċja ta' sofosbuvir ġiet evalwata f'hames studji ta' Faži 3 f'total ta' 1,568 pazjent adult b'genotipi 1 sa 6 ta' epatite Ċ-kronika. Studju wieħed twettaq f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat, b'genotip 1, 4, 5 jew 6 ta' epatite Ċ-kronika flimkien ma' peginterferon alfa 2a u ribavirin, u l-erba' studji l-oħrajn twettqu f'pazjenti b'genotip 2 jew 3 ta' epatite Ċ-kronika flimkien ma' ribavirin, li jinkludi wieħed li sar f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat, wieħed f'pazjenti intolleranti, inelgħibbi jew ma jridux jirċievu interferon, wieħed f'pazjenti li fil-passat ġew ikkurati b'kors ibbażat fuq interferon, u waħda fil-pazjenti kollha irrisspettivament mill-istorja ta' kura fil-passat jew il-

kapacità li jircieu kura b'interferon. Il-pazjenti f'dawn l-istudji kellhom mard kumpensat tal-fwied inkluż cirroži. Sofosbuvir ingħata f'doża ta' 400 mg darba kuljum. Id-doża ta' ribavirin kienet ibbażata fuq il-piż u kienet ta' 1,000-1,200 mg kuljum f'żewġ doži maqsumin, u d-doża ta' peginterferon alfa 2a, fejn applikabbi, kienet ta' 180 µg kull ġimgha. It-tul ta' zmien tal-kura kien fiss f'kull studju u ma kienx iggwidat mil-livelli tal-HCV RNA tal-pazjenti (l-ebda algoritmu ggwidat mir-rispons).

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

Studji kliniči f'pazjenti b'epatite Ċ-kronika ta' ġenotip 1, 4, 5 u 6

Pazjenti adulti li qatt ma rċivew kura fil-passat - NEUTRINO (studju 110)

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

Il-pazjenti kkurati (n = 327) kellhom età medjana ta' 54 sena (medda: 19 sa 70); 64% tal-pazjenti kienu rgiel; 79% kienu Bojod; 17% kienu Suwed; 14% kienu Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI - body mass index) kienet ta' 29 kg/m^2 (medda: 18 sa 56 kg/m^2); 78% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' iktar minn $6 \log_{10} \text{ IU/mL}$; 17% kellhom iċ-ċirroži; 89% kellhom ġenotip HCV 1 u 11% kellhom HCV ta' ġenotip 4, 5 jew 6. Tabella 7 tippreżenta r-rati ta' rispons ghall-grupp ta' kura b'sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tabella 7: Rati ta' rispons fl-istudju NEUTRINO

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

- a. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fl-ahħar evalwazzjoni matul il-kura.
- b. Oħrajin jinkludu pazjenti li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment viroloġiku (eż., ma ġewx segwiti (lost to follow-up)).

Ir-rati ta' rispons għal sottogruppi magħżula huma pprezentati f'Tabber 8.

Tabella 8: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula f'NEUTRINO

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

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

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

Studji kliniči f'pazjenti b'epatite Ċ-kronika ta' ġenotip 2 u 3

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

FISSION kien studju open-label, li fih il-parciepanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv, li evalwa 12-il ġimġha ta' kura b'sofosbuvir u ribavirin meta mqabbla ma' 24 ġimġha ta' kura b'peginterferon alfa 2a u ribavirin f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat, b'infezzjoni tal-HCV ta' ġenotip 2 jew 3. Id-dozi ta' ribavirin użati fil-parti tal-istudju dwar sofosbuvir + ribavirin u peginterferon alfa 2a + ribavirin, kienu bbażati fuq il-piż, u kienu ta' 1,000-1,200 mg/jum u 800 mg/jum irrispettivament mill-piż, rispettivament. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 u gew stratifikati skont iċ-ċirroži (preżenza kontra assenza), ġenotip HCV (2 kontra 3) u livell ta' HCV RNA fil-linja baži (< 6 log₁₀ IU/mL kontra ≥ 6 log₁₀ IU/mL). Pazjenti b'ġenotip HCV 2 jew 3 gew irregjistrati fi proporzjon ta' madwar 1:3.

Il-pazjenti kkurati (n = 499) kellhom età medjana ta' 50 sena (medda: 19 sa 77); 66% tal-pazjenti kienu rgiel; 87% kienu Bojod; 3% kienu Suwed; 14% kienu Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI) kienet ta' 28 kg/m² (medda: 17 sa 52 kg/m²); 57% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja baži ta' iktar minn 6 log₁₀ IU/mL; 20% kellhom iċ-ċirroži; 72% kellhom ġenotip HCV 3. Tabella 9 tippreżenta r-rati ta' respons għall-gruppi ta' kura b'sofosbuvir + ribavirin and peginterferon alfa + ribavirin.

Tabella 9: Rati ta' respons fl-istudju FISSION

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

a. L-analizi tal-effikacja tħalli 3 pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip HCV 2/1 rikombinanti.

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

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

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

Ir-rati ta' respons għal pazjenti b'ċirroži fil-linja baži huma ppreżentati f'Tabella 10 skont il-ġenotip HCV.

Tabella 10: Rati ta' SVR12 skont iċ-ċirroži u l-ġenotip fl-istudju FISSION

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

a. L-analizi tal-effikaċċa tinxkludi 3 pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip HCV 2/1 rikombinanti.

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

POSITRON kien studju li fih il-parciepanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo, li evalwa 12-il ġimħa ta' kura b'sofosbuvir u ribavirin (n = 207) meta mqabbla ma' placebo (n = 71) f'pazjenti li kienu intolleranti, ineligibbli jew li ma ridux interferon. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 3:1 u ġew statifikaki skont iċ-ċirroži (preżenza kontra assenza).

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

Tabella 11: Rati ta' respons fl-istudju POSITRON

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

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

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

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

Tabella 12 tippreżenta l-analizi tas-sottograpp skont il-ġenotip taċ-ċirroži u l-klassifikazzjoni ta' interferon.

Tabella 12: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula skont il-ġenotip f'POSITRON

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

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

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

Il-pazjenti kkurati (n = 201) kellhom età medjana ta' 56 sena (medda: 24 sa 70); 70% tal-pazjenti kienu rġiel; 87% kienu Bojod; 3% kienu Suwed; 9% kienu Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI) kienet ta' 29 kg/m² (medda: 19 sa 44 kg/m²); 73% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' iktar minn 6 log₁₀ IU/mL; 34% kellhom iċ-ċirroži; 63% kellhom ġenotip HCV 3; 75% kellhom rikaduta fil-passat. Tabella 13 tippreżenta r-rati ta' respons għall-gruppi ta' kura ta' sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgħa u 16-il ġimgħa.

Tabella 13: Rati ta' respons fl-istudju FUSION

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

a. L-analiżi tal-effikaċċja tħalli 6 pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip HCV 2/1 rikombonanti.

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 SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment virologiku (eż, ma ġewx segwiti (lost to follow-up)).

Tabella 14 tippreżenta l-analiżi tas-sottograpp skont il-ġenotip għaċ-ċirroži u r-rispons għall-kura kontra HCV fil-passat.

Tabella 14: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula skont il-ġenotip fl-istudju FUSION

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

Adulti li qatt ma rċivew kura fil-passat u adulti li rċivew kura fil-passat - VALENCE (studju 133)
VALENCE kien studju ta' Fazi 3 li evalwa sofosbuvir flimkien ma' ribavirin ibbażat fuq il-piż, ghall-kura ta' infelazzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 jew 3 f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat jew pazjenti li ma kisbux SVR meta rċivew kura fil-passat ibbażata fuq interferon, li jinkludu pazjenti b'ċirroži kkumpensata. L-istudju kien maħsub bhala paragun dirett ta' sofosbuvir u ribavirin kontra plaċebo għal 12-il ġimgħa. Madankollu, ibbażat fuq *data emergenti*, l-istudju kien unblinded u l-pazjenti kollha b'HCV ta' ġenotip 2 komplew jircievu sofosbuvir u ribavirin għal 12-il ġimgħa, filwaqt li l-kura għal pazjenti b'HCV ta' ġenotip 3 ġiet estiża għal 24 ġimgħa. Hdax-il pazjent b'HCV ta' ġenotip 3 kienu digħi lestew il-kura b'sofosbuvir u ribavirin għal 12-il ġimgħa fil-hin tal-emenda.

Il-pazjenti kkurati (n = 419) kellhom età medjana ta' 51 sena (medda: 19 sa 74); 60% tal-pazjenti kienet rgiel; il-medjan tal-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI) kienet ta' 25 kg/m² (medda: 17 sa 44 kg/m²); il-livell medju tal-HCV RNA fil-linjal bażi kien ta' 6.4 log₁₀ IU/mL; 21% kellhom ċirroži; 78% kellhom ġenotip HCV 3; 65% kellhom rikaduta fil-passat. Tabella 15 tippreżenta r-rati ta' rispons għall-gruppi ta' kura ta' sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgħa u 24 ġimgħa.

Pazjenti tal-plaċebo mhumiex inkluži fit-tabelli għax l-ebda wieħed minnhom ma kiseb SVR12.

Tabella 15: Rati ta' rispons fl-istudju VALENCE

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

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

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

Tabella 16 tippreżenta l-analizi tas-sottograpp skont il-ġenotip għaċ-ċirroži u esponenti għall-kura kontra HCV fil-passat.

Tabella 16: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula skont il-ġenotip fl-istudju VALENCE

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

Konkordanza SVR12 sa SVR24

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

Effikaċja klinika u sigurtà f'popolazzjonijiet speċjali

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

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

Tabella 17 tippreżenta r-rati ta' rispost skont il-ġenotip u esponenti fil-passat għall-kura kontra HCV.

Tabella 17: Rati ta' rispost fl-istudju PHOTON-1

	Genotip 2/3 qatt ma rċivew kura fil-passat SOF+RBV 12-il ġimgħa (n = 68)	Genotip 2/3 irċivew kura SOF+RBV 24 ġimgħa (n = 28)	Genotip 1 qatt ma rċivew kura fil-passat SOF+RBV 24 ġimgħa (n = 114)
SVR12 globali	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Riżultat għal pazjenti mingħajji SVR12			
Falliment virologiku waqt il-kura	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Rikaduta ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Ohrajn ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

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

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

Tabella 18 tippreżenta l-analiżi tas-sottograpp skont il-ġenotip għaċ-ċirrożi.

Tabella 18: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula skont il-ġenotip fl-istudju PHOTON-1

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

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

Pazjenti adulti li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied – Studju 2025

Sofosbuvir gie studjat f'pazjenti infettati b'HCV qabel ma sarilhom trapjant tal-fwied, fi studju kliniku open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' sofosbuvir u ribavirin mogħtija qabel it-trapjant biex jippreżjeni infezzjoni mill-ġdid b'HCV wara t-trapjant. Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien rispons viroloġiku wara t-trapjant (pTVR, HCV RNA < LLOQ 12-il ġimgħa wara t-trapjant). Pazjenti infettati b'HCV, irrisspettivament mill-ġenotip, b'karċinoma epatoċċellulari (HCC - hepatocellular carcinoma) li ssodisfaw il-kriterji MILAN, irċivew 400 mg ta' sofosbuvir u 1,000-1,200 mg ta' ribavirin kuljum għal massimu ta' 24 ġimgħa, sussegwentement emendata għal 48 ġimgħa, jew saż-żmien meta sar it-trapjant tal-fwied, liema minnhom sehh l-ewwel. Twettqet analizi interim fuq 61 pazjent li rċivew sofosbuvir u ribavirin; il-maġgoranza tal-pazjenti kellhom ġenotip HCV 1, 44 pazjent kienu CPT klassi A u 17-il pazjent kienu CPT klassi B. Minn dawn il-61 pazjent, 44 pazjent kellhom trapjant tal-fwied wara sa 48 ġimgħa ta' kura b'sofosbuvir u ribavirin; 41 kellhom HCV RNA < LLOQ fil-ħin tat-trapjant. Ir-rati ta' rispons viroloġiku tal-41 pazjent ttrapjantati b'HCV RNA < LLOQ huma deskritti f'Tabber 19. It-tul tas-sopprezzjoni virali qabel it-trapjant kien l-iktar fattur li jbassar għal pTVR f'dawk li kienu HCV RNA < LLOQ fil-ħin tat-trapjant.

Tabella 19: Rispons viroloġiku wara t-trapjant f'pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fil-ħin tat-trapjant tal-fwied

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

- a. Pazjenti li setgħu jiġu evalwati huma definiti bhala dawk li jkunu laħqu l-punt ta' żmien spċifikat fil-ħin tal-analizi interim.
- b. pTVR (post transplant virologic response): rispons viroloġiku wara t-trapjant (HCV RNA < LLOQ 12-il ġimgħa wara l-proċedura).

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

Pazjenti adulti li jirċievu trapjant tal-fwied - Studju 0126

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

Erbghin pazjent (33 b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 6 b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3 u 1 b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 4) gew irregistratori, li 35 minnhom fil-passat ma rnexxew fuq kura bbażata fuq interferon, u li 16 minnhom kellhom cirroži. 28 minn 40 (70%) pazjent kisbu SVR12: 22/33 (73%) b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 6/6 (100%) b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3, u 0/1 (0%) b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 4. Il-pazjenti kollha li kisbu SVR12, kisbu SVR24 u SVR48.

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

It-tabelli li ġejjin (Tabella 20 sa Tabella 23) jippreżentaw *data* minn studji ta' Faži 2 u Faži 3 rilevanti għad-dožaġġ biex jgħinu lit-tobba kliniči jiddeterminaw l-aħjar kors għal pazjenti individwali.

Tabella 20: Riżultati skont il-kors terapewtiku u t-tul tal-kura, paragun bejn l-istudji f'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1

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

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

- a. Għal pazjenti li rċivew kura fil-passat b'infezzjoni HCV ta' ġenotip 1, ma teżisti l-ebda *data* bil-kombinazzjoni ta' sofosbuvir, peginterferon alfa u ribavirin. Għandha tingħata konsiderazzjoni ghall-kura ta' dawn il-pazjenti, u li t-tul tat-terapija b'sofosbuvir, peginterferon alfa u ribavirin jista' potenzjalment jiġi estiż għal aktar minn 12-il ġimħa u mhux aktar minn 24 ġimħa; speċjalment għal dawk is-sottogruppi li jkollhom fattur wieħed jew aktar storikament assoċċajt ma' rati iktar baxxi ta' rispons għal terapiji bbaż-żejt fuq interferon (l-ebda rispons fil-passat għal terapija b'peginterferon alfa u ribavirin, fibroži/ċirroži avvanzata, konċentrazzjonijiet viralii għoljin fil-linjal bażi, razza sewda, ġenotip IL28B mhux CC).
- b. Dawn huma studji esploratorji jew ta' Faži 2. Ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela, għax in-numri ta' individwi huma żgħar u r-rati ta' SVR jistgħu jiġi affettwati mill-ghażla tal-pazjenti.
- c. Sommarju tad-data miż-żewġ studji.

Tabella 21: Riżultati skont il-kors terapewtiku u t-tul tal-kura, paragun bejn l-istudji f'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2

Popolazzjoni ta' pazjenti (Numru/isem tal-istudju)	Kors/Tul	Sottogrupp	Rata ta' % ta' SVR12 (n/N)
Qatt ma rċivew kura fil-passat (FISSION)	SOF+RBV 12-il ġimġha	Total	95% (69/73)
		L-ebda cirroži	97% (59/61)
		Ċirroži	83% (10/12)
Intolleranti għal interferon, inelġibbli jew ma ridux (POSITRON)	SOF+RBV 12-il ġimġha	Total	93% (101/109)
		L-ebda cirroži	92% (85/92)
		Ċirroži	94% (16/17)
Irċivew kura fil-passat (FUSION)	SOF+RBV 12-il ġimġha	Total	82% (32/39)
		L-ebda cirroži	90% (26/29)
		Ċirroži	60% (6/10)
Qatt ma rċivew kura fil-passat (VALENCE)	SOF+RBV 12-il ġimġha	Total	97% (31/32)
		L-ebda cirroži	97% (29/30)
		Ċirroži	100% (2/2)
Irċivew kura fil-passat (VALENCE)	SOF+RBV 12-il ġimġha	Total	90% (37/41)
		L-ebda cirroži	91% (30/33)
		Ċirroži	88% (7/8)
Irċivew kura fil-passat (FUSION)	SOF+RBV 16-il ġimġha	Total	89% (31/35)
		L-ebda cirroži	92% (24/26)
		Ċirroži	78% (7/9)
Qatt ma rċivew kura fil-passat	SOF+RBV 12-il ġimġha	Total	88% (23/26)

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

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

a. Din id-data hi preliminari.

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

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

Tabella 22: Riżultati skont il-kors terapewtiku u t-tul tal-kura, paragun bejn l-istudji f'infezzjoni bl-HCV ta' genotip 3

Popolazzjoni ta' pazjenti (Numru/isem tal-istudju)	Kors/Tul	Sottogrupp	Rata ta' % ta' SVR12 (n/N)
Qatt ma rčivew kura fil-passat (FISSION)	SOF+RBV 12-il ġimgha	Total	56% (102/183)
		L-ebda cirroži	61% (89/145)
		Čirroži	34% (13/38)
Intolleranti għal interferon, ineligibbli jew ma ridux (POSITRON)	SOF+RBV 12-il ġimgha	Total	61% (60/98)
		L-ebda cirroži	68% (57/84)
		Čirroži	21% (3/14)
Irčivew kura fil-passat (FUSION)	SOF+RBV 12-il ġimgha	Total	30% (19/64)
		L-ebda cirroži	37% (14/38)
		Čirroži	19% (5/26)
Irčivew kura fil-passat (FUSION)	SOF+RBV 16-il ġimgha	Total	62% (39/63)
		L-ebda cirroži	63% (25/40)
		Čirroži	61% (14/23)
Qatt ma rčivew kura fil-passat (VALENCE)	SOF+RBV 24 ġimgha	Total	93% (98/105)
		L-ebda cirroži	94% (86/92)
		Čirroži	92% (12/13)
Irčivew kura fil-passat (VALENCE)	SOF+RBV 24 ġimgha	Total	77% (112/145)
		L-ebda cirroži	85% (85/100)
		Čirroži	60% (27/45)
Qatt ma rčivew kura fil-passat koinfettati bl-HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12-il ġimgha	Total	67% (28/42)
		L-ebda cirroži	67% (24/36)
		Čirroži	67% (4/6)
Irčivew kura fil-passat koinfettati bl-HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 ġimgha	Total ^a	92% (12/13)
		L-ebda cirroži ^a	100% (8/8)
		Čirroži ^a	80% (4/5)
Qatt ma rčivew kura fil-passat (ELECTRON ^b u PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgha	Total ^c	97% (38/39)
Irčivew kura fil-passat (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgha	Total	83% (20/24)
		L-ebda cirroži	83% (10/12)
		Čirroži	83% (10/12)

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

a. Din id-data hi preliminari.

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

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

Tabella 23: Riżultati skont il-kors terapeutiku u t-tul tat-trattament, paragun bejn l-istudji f'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 4, 5 u 6

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

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Studju 0154 kien studju kliniku open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' 24 ġimħa ta' trattament b'sofosbuvir f'kombinazzjoni ma' ribavirin f'20 pazjent infettati bl-HCV ta' ġenotip 1 jew 3 b'indeboliment sever tal-kliewi li ma kinux jeħtiegu dijalisi. Wara trattament b'sofosbuvir 200 mg jew 400 mg f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ir-rata SVR12 f'pazjenti b'ESRD kienet ta' 40% u 60%, rispettivament. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' 12-il ġimħa ta' trattament b'ledipasvir/sofosbuvir fi 18-il pazjent infettat bl-HCV ta' ġenotip 1 b'indeboliment sever tal-kliewi li ma kinux jeħtiegu dijalisi ġew studjati wkoll fi Studju 0154. Fil-linja bażi, żewġ pazjenti kellhom cirroži u l-eGFR medja kienet ta' 24.9 mL/min (medda: 9.0-39.6). SVR12 inkiseb f'100% (18/18) tal-pazjenti ttrattati b'ledipasvir/sofosbuvir.

Studju 4063 kien studju open-label li evalwa kombinazzjoni ta' doża fissa ta' sofosbuvir u ledipasvir f'95 pazjent b'infezzjoni tal-HCV u b'ESRD li kienu jeħtiegu dijalisi. Ir-rati ta' SVR għall-gruppi ta' trattament b'ledipasvir/sofosbuvir għal 8, 12, u 24 ġimħa kienet ta' 93% (42/45), 100% (31/31), u 79% (15/19), rispettivament. Mis-seba' pazjenti li ma kisbux SVR12, hadd minnhom ma kelli falliment virologiku jew irkadar.

Studju 4062 kien studju open-label li evalwa kombinazzjoni ta' doża fissa ta' sofosbuvir u velpatasvir f'59 pazjent infettat bl-HCV u b'ESRD li kienu jeħtiegu dijalisi. Ir-rata ta' SVR kienet ta' 95% (56/59); mit-tliet pazjenti li ma kisbux SVR12, pazjent wieħed lesta t-trattament b'sofosbuvir flimkien ma' velpatasvir u rkada.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' sofosbuvir f'pazjenti infettati bl-HCV minn età ta' 3 snin 'il fuq għiet evalwata fi prova klinika open-label ta' Fażi 2 li rregistral 106 pazjenti bl-infezzjoni kronika bl-HCV ta' ġenotip 2 (n = 31) jew ġenotip 3 (n = 75). Pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 jew 3 fil-prova ġew ikkurati b'sofosbuvir ma' ribavirin għal 12 jew 24 ġimħa, rispettivament.

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

Sofosbuvir gie evalwat fi 52 pazjent minn età ta' 12 sa < 18-il sena bl-infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 (n = 13) jew ġenotip 3 (n = 39). L-età medjana kienet ta' 15-il sena (medda: 12 sa 17); 40% tal-pazjenti kienet bniet; 90% kienet Bojod, 4% kienet Suwed, u 2% kienet Asjatiċi; 4% kienet Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-piż medju kien ta' 60.4 kg (medda: 29.6 sa 75.6 kg); 17% kienet rċivew trattament fil-passat; 65% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' 800,000 IU/mL jew aktar; u l-ebda pazjent ma kelli cirroži magħrufa. Il-maġġoranza tal-pazjenti (69%) kienet ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata globali ta' SVR12 kienet ta' 98% (100% [13/13] f'pazjenti b'ġenotip 2 u 97% [38/39]) f'pazjenti b'ġenotip 3. L-ebda pazjent ma kelli insuffiċjenza virologika jew rikaduta meta kien fuq it-trattament; pazjent wieħed bl-infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3 kiseb SVR4 iżda ma reġax lura għall-vista SVR12.

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

Sofosbuvir gie evalwat f'41 pazjent minn età ta' 6 sa < 12-il sena b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 (n = 13), jew ġenotip 3 (n = 28). L-età medjana kienet ta' 9 snin (medda: 6 sa 11); 73% tal-pazjenti kienet bniet; 71% kienet Bojod u 20% kienet Asjatiċi; 15% kienet Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-piż medju kien ta' 33.7 kg (medda: 15.1 sa 80.0 kg); 98% qatt ma kienet rċivew trattament fil-passat; 46%

kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja baži ta' 800,000 IU/mL jew aktar; u l-ebda pazjent ma kelly cirroži magħrufa. Il-maġgoranza tal-pazjenti (98%) kienu ġew infettati permezz ta' trażmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR12 kienet ta' 100% (100% [13/13] f'pazjenti b'ġenotip 2 u 100% [28/28] f'pazjenti b'ġenotip 3). L-ebda pazjent ma kelly insuffiċjenza viroloġika jew rikaduta meta kien fuq it-trattament.

Pazjenti minn età ta' 3 sa <6 Snin:

Sofosbuvir ġie evalwat fi 13-il pazjent minn età ta' 3 sa < 6 snin b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 (n = 5) jew ġenotip 3 (n = 8). L-età medjana kienet ta' 4 snin (medda: 3 sa 5); 77% tal-pazjenti kienu bniet; 69% kienu Bojod, 8% kienu Suwed, u 8% kienu Asjatiċi; 8% kienu Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-piż medju kien ta' 16.8 kg (medda: 13.0 sa 19.2 kg); 100% qatt ma kienu rċivew trattament fil-passat; 23% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja baži ta' 800,000 IU/mL jew aktar; u l-ebda pazjent ma kelly cirroži magħrufa. Il-maġgoranza tal-pazjenti (85%) kienu ġew infettati permezz ta' trażmissjoni vertikali.

Ir-rata globali ta' SVR12 kienet ta' 92% (80% [4/5] f'pazjenti b'ġenotip 2 u 100% [8/8] f'pazjenti b'ġenotip 3). L-ebda pazjent ma kelly insuffiċjenza viroloġika jew rikaduta meta kien fuq it-trattament; pazjent wieħed bl-HCV ta' ġenotip 2 waqqaf it-trattament tal-istudju b'mod prematur wara tlett ijiem minħabba toghħma mhux normali tal-mediċina u ma reġax lura għall-Ġimħa 12 ta' wara t-trattament.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Sofosbuvir hu prodroga nucleotide li tiġi metabolizzata b'mod estensiv. Il-metabolit attiv jiġi ffurmat f'epatoċċi u mhuwiex osservat fil-plažma. Il-metabolit predominant (> 90%), GS-331007, hu inattiv. Jiġi ffurmat permezz ta' passaġġi sekwenzjali u paralleli għall-formazzjoni tal-metabolit attiv.

Assorbiment

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

Effetti tal-ikel

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

Distribuzzjoni

Sofosbuvir mhuwiex substrat għal trasportaturi tal-assorbiment tal-fwied, organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 jew 1B3, u organic cation transporter (OCT) 1. Filwaqt li jkun suġġett għal tnixxija tubulari attiva, GS-331007 mhuwiex substrat għal trasportaturi tal-kliewi li jinkludu organic anion transporter (OAT) 1 jew 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP jew MATE1. Sofosbuvir u GS-331007 mhumiex inibituri tat-transportaturi tal-mediċina ta' P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 u OCT1. GS-331007 mhuwiex inibituri ta' OAT1, OCT2, u MATE1.

Sofosbuvir jeħel b'rata ta' madwar 85% mal-proteini tal-plažma tal-bniedem (*data ex vivo*) u t-twaħħil hu indipendent 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-plažma umana. Wara doža waħda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir f'individwi f'saħħithom, il-proporzjon tad-demm mal-plažma ta' radjuattività ¹⁴C kien ta' madwar 0.7.

Bijotrasformazzjoni

Sofosbuvir jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied biex jifforma n-nucleoside analog triphosphate farmakologikament attiv GS-461203. Il-passaġġ ta' attivazzjoni metabolika jinvolvi idrolizi sekwenzjali tal-carboxyl ester moiety katalizzata minn cathepsin umana A (CatA) jew carboxylesterase 1 (CES1) u phosphoramidate cleavage minn histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) segwita minn fosforilazzjoni mill-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 nieħes minn attività kontra HCV *in vitro*. Sofosbuvir u GS-331007 mhumiex substrati jew inibituri ta' UGT1A1 jew enzimi ta' CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2D6.

Wara doža waħda orali ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir, sofosbuvir u GS-331007 kienu jammontaw għal madwar 4% u > 90% tal-esponenti sistemiku tal-materjal relatati mal-mediċina (it-total tal-AUC molekulari aġġustat għall-piż ta' sofosbuvir u l-metaboliti tiegħu), rispettivament.

Eliminazzjoni

Wara doža orali waħda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir, il-medja tal-irkupru totali tad-doža kienet aktar 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-maġgoranza tad-doža ta' sofosbuvir irkuprata fl-awrina kienet GS-331007 (78%) filwaqt li 3.5% ġiet irkuprata bhala sofosbuvir. Din id-*data* tindika li t-tnejħha mill-kliewi hi l-passaġġ ewljeni tat-tnejħha għal GS-331007 b'parti kbira li kienet immixxija b'mod attiv. Il-medjan tal-half-lives terminali ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 kien ta' 0.4 u 27 siegħa rispettivament.

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet specjali

Sess u razza

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

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati b'HCV uriet li fil-medda ta' età (19 sa 75 sena) analizzata, l-età ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq l-esponenti għal sofosbuvir u GS-331007. L-istudji kliniči ta' sofosbuvir kienu jinkludu 65 pazjent li kellhom 65 sena jew aktar. Ir-rati ta' respons osservati għal pazjenti li kellhom aktar minn 65 sena kienu simili għal dawk ta' pazjenti iżgħar fil-gruppi kollha ta' trattament.

Indeboliment tal-kliewi

Sommarju tal-effett ta' gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi (RI - renal impairment) fuq l-esponenti għal sofosbuvir u GS-331007 meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi, kif deskrift fit-test hawn taħt, huwa pprovdut fit-Tabella 24.

Tabella 24: Effett ta' gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi fuq esponenti (AUC) għal sofosbuvir u GS-331007 meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi

	Individwi Negattivi għal HCV				Individwi Infettati bl-HCV		
	RI Hafif (eGFR ≥ 50 u < 80 mL/min/ 1.73m ²)	RI Moderat (eGFR ≥ 30 u < 50 mL/min/ 1.73m ²)	RI Sever (eGFR < 30 mL/min/ 1.73m ²)	ESRD Li Jeħtiegu Dijalisi	Mogħtija Doża Siegħha Qabel id-Dijalisi	ESRD Li Jeħtiegu 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↑	~7 darbiet↑	21 darba↑

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir ġiet studjata f'pazjenti adulti li kienu negattivi għall-HCV, b'indeboliment 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) tal-kliewi u pazjenti b'ESRD li kienu jeħtiegu emodjalisi wara doża waħda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, meta mqabbla ma' pazjenti adulti b'funzjoni normali tal-kliewi (eGFR > 80 mL/min/1.73 m²). GS-331007 jitneħha b'mod effiċċienti permezz ta' emodjalisi b'koeffiċċient ta' estrazzjoni ta' madwar 53%. Wara doża waħda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, emodjalisi ta' 4 sīgħat neħħiet 18% tad-doża ta' sofosbuvir mogħtija.

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

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir, u GS-331007 ġiet studjata f'pazjenti adulti infettati bl-HCV b'ESRD li kien jeħtiegu dijalisi ttrattati b'ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) għal 8, 12, jew 24 ġimgħa jew b'sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) għal 12-il ġimgħa, u mqabbla ma' pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliewi fil-provi ta' Fażi 2/3 b'ledipasvir/sofosbuvir u sofosbuvir/velpatasvir (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponenti ta' sofosbuvir u GS-331007 f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq kienu simili għal dawk fl-adulti mill-istudji ta' Fażi 2/3 wara l-ghoti ta' sofosbuvir. Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir u GS-331007 ma ġietx determinata f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' < 3 snin (ara sezzjoni 4.2).

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

Intwera li l-effikaċċja, f'termini ta' rispons viroloġiku rapidu, tikkorrelata ma' esponenti għal sofosbuvir kif ukoll għal GS-331007. Madankollu, l-ebda waħda minn dawn l-entitajiet ma ġiet evidenzjata li hi markatur surrogat ġenerali għall-effikaċċja (SVR12) fid-doża terapewtika ta' 400 mg.

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

Fi studji tossikologiċi dwar doži ripetuti fil-firien u fil-klieb, doži għoljin ta' taħlita dijastereomerika 1:1 ikkawżaw 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 minħabba l-attività għolja ta' esterase; madankollu, l-esponiment għall-metabolit maġġuri GS-331007 fid-doża avversa kien 29 darba (fil-firien) u 123 darba (fil-klieb) ogħla mill-esponiment kliniku f'doża ta' 400 mg ta' sofosbuvir. L-ebda sejbiet fil-fwied jew fil-qalb ma ġew osservati fi studji dwar tħosseċċità kronika f'esponenti 9 darbiet (fil-firien) u 27 darba (fil-klieb) ogħla mill-esponiment kliniku.

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

Studji dwar il-karċinoġeniċità fil-ġrieden u l-firien ma jindikaw l-ebda potenzjal karċinoġeniku 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 30 darba (fil-ġrieden) u 15-il darba (fil-firien) ogħla 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' 9 darbiet tal-esponiment kliniku mistenni. Fi studji fil-firien, l-esponiment għal sofosbuvir ma setax jiġi determinat iżda l-margni tal-esponiment ibbażati fuq il-metabolit maġġuri uman kienu bejn 8 u 28 darba ogħla 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 ireddgħu.

6. TAGħrif Farmaċewtiku

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose
Crocarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide
Macrogol
Talc
Iron oxide isfar

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

6 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fih

Sovaldi 400 mg pilloli jiġu fi fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetahx mit-tfal, li fihom 28 pillola mikṣija b'rīta b'desikkant tas-silica gel u polyester coil.

Sovaldi 200 mg pilloli jiġu fi fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetahx mit-tfal, li fihom 28 pillola mikṣija b'rīta u polyester coil.

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin:

- kartun ta' barra li fihom flixkun wieħed ta' 28 pillola mikṣija b'rīta
- u ghall-pilloli ta' 400 mg biss; kartun ta' barra li jkun fihom 84 (3 fliexken ta' 28) pillola mikṣija b'rīta.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar ieħor

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitbolu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

EU/1/13/894/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Jannar 2014

Data tal-ahħar tiġid: 17 ta' Settembru 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sovaldi 150 mg granijiet miksija f'qartas
Sovaldi 200 mg granijiet miksija f'qartas

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Sovaldi 150 mg granijiet miksija f'qartas

Kull qartas fih 150 mg ta' sofosbuvir.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull qartas ta' 150 mg fih 173 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Sovaldi 200 mg granijiet miksija f'qartas

Kull qartas fih 200 mg ta' sofosbuvir.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull qartas ta' 200 mg fih 231 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Granijiet miksija f'qartas.

Granijiet bojod sa off-white miksija f'qartas.

4. TAGħrif KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sovaldi huwa indikat flimkien ma' prodotti mediciċinali oħra għat-trattament tal-epatite Ċ' kronika (CHC - chronic hepatitis C) fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

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

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożologija

Id-doża rakkodata ta' Sovaldi f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq hija bbażata fuq il-piż (kif mogħti fid-dettall fit-Tabella 2). Sovaldi għandu jittieħed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Sovaldi għandu jintuża flimkien ma' prodotti mediciċinali oħra. Monoterapija ta' Sovaldi mhijiex rakkodata (ara sezzjoni 5.1). Irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiki tal-Prodott tal-

prodotti medicinali li jintużaw flimkien ma' Sovaldi. Il-prodott(i) medicinali mogħti(ja) flimkien rakkomandat(i) u t-tul ta' żmien tat-terapija kkombinata b'Sovaldi huma pprovduti f'Tabella 1.

Tabella 1: Prodott(i) medicinali mogħti(ja) flimkien u t-tul ta' żmien tat-trattament rakkomandati ghall-adulti u l-pazjenti pedjatriċi ttrattati bit-terapija kkombinata b'Sovaldi

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

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

- a. Għal pazjenti li rċivew kura fil-passat b'infezzjoni ta' HCV ġenotip 1, ma teżisti l-ebda *data* bil-kombinazzjoni ta' Sovaldi, ribavirin u peginterferon alfa (ara sezzjoni 4.4).
- b. Għandha tingħata konsiderazzjoni li t-tul tat-terapija jista' potenzjalment jiġi estiż għal aktar minn 12-il ġimgħa u sa mhux aktar minn 24 ġimgħa; speċjalment għal dawk is-sottogruppi li jkollhom fattur wieħed jew aktar storikament assoċjat ma' rati iktar baxxi ta' respons għal terapiji bbażati fuq interferon (eż. fibroži/ċirroži avvanzata, konċentrazzjonijiet virali għoljin fil-linjal bażi, razza sewda, ġenotip IL28B mhux CC, l-ebda respons fil-passat għal terapija b'peginterferon alfa u ribavirin).
- c. Adulti: ribavirin ibbażat fuq il-piż (<75 kg = 1,000 mg u ≥75 kg = 1,200 mg); jingħata mill-halq f'żewġ doži maqsumin mal-ikel. Pazjenti Pedjatriċi: għal rakkomandazzjonijiet tad-dożagg ta' ribavirin ara t-Tabella 3 hawn taħt.
- d. Ara t-Tabella 2 għal rakkomandazzjonijiet tad-dożagg ta' Sovaldi bbażat fuq il-piż għall-pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq.
- e. Ara t-Tabella 3 għal rakkomandazzjonijiet tad-dożagg ta' ribavirin ibbażat fuq il-piż għall-pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq.
- f. Ara Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti – Pazjenti li jkunu qed jistennnew trapjant tal-fwied hawn taħt.

Tabella 2: Dożagg għall-pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq li jużaw granijet orali Sovaldi*

Piż tal-Ġisem (kg)	Dożagg tal-Granijiet Orali Sovaldi	Doża ta' Kuljum ta' Sofosbuvir
≥ 35	żewġ qratas ta' granijet ta' 200 mg darba kuljum	400 mg/jum
17 sa < 35	qartas wieħed ta' granijet ta' 200 mg darba kuljum	200 mg/jum
< 17	qartas wieħed ta' granijet ta' 150 mg darba kuljum	150 mg/jum

* Sovaldi huwa disponibbli wkoll bhala pillola miksija b'rita għall-użu f'pazjenti pedjatriċi b'CHC minn età ta' 3 snin 'il fuq (ara sezzjoni 5.1). Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott għal Sovaldi 200 mg jew 400 mg pilloli.

F'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq, huwa rakkomandat id-dożagg ta' ribavirin li ġej meta ribavirin jinqasam f'żewġ doži ta' kuljum u jingħata mal-ikel:

Tabella 3: Gwida għad-dožagg ta' ribavirin meta jingħata flimkien ma' Sovaldi lill-pazjenti pedjatriċi infettati bl-HCV minn età ta' 3 snin 'il fuq

Piż tal-ġisem kg	Doża ta' Ribavirin*
< 47	15-il mg/kg/jum
47-49	600 mg/jum
50-65	800 mg/jum
66-80	1,000 mg/jum
> 81	1,200 mg/jum

* Id-dožagg ta' kuljum ta' ribavirin huwa bbażat fuq il-piż u jingħata mill-ħalq f'żewġ doži maqsumin mal-ikel.

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

Bdil tad-doża fl-adulti

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

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

Jekk pazjent ikollu reazzjoni avversa serja potenzjalment relatata ma' ribavirin, id-doża ta' ribavirin għandha tigi mmodifikata jew titwaqqaf, jekk ikun xieraq, sakemm ir-reazzjoni avversa tbatti jew tonqos fis-severità. It-Tabella 4 tipprovd linji gwida għal tibdil fid-doża u l-waqfien tagħha fuq il-baži tal-konċentrazzjoni tal-emoglobina u l-istat kardijaku tal-pazjent.

Tabella 4: Linja gwida għal tibdil fid-doża ta' ribavirin għall-għoti flimkien ma' Sovaldi 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 li jdum 4 ġimħat	< 12 g/dL minkejja 4 ġimħat f'doża mnaqqsa

Ġaladarba ribavirin ikun twaqqaf minħabba jew anormalità tal-laboratorju jew manifestazzjoni klinika, jista' jsir tentattiv biex ribavirin jerġa' 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).

Bdil fid-doża f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq

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

Jekk pazjent ikollu reazzjoni avversa serja potenzjalment relatata ma' ribavirin, id-doża ta' ribavirin għandha tigi mmodifikata jew titwaqqaf, jekk ikun xieraq, sakemm ir-reazzjoni avversa tbatti jew tonqos fis-severità. Irreferi għall-informazzjoni dwar kif tingħata riċetta għal ribavirin għall-gwida dwar il-modifika jew it-twaqqif tad-doża.

Waqfien tad-dožagg

Jekk il-prodotti mediciċinali l-oħrajn li jintużaw flimkien ma' Sovaldi jitwaqqfu għalkollox, Sovaldi għandu jitwaqqaf ukoll (ara sezzjoni 4.4).

Rimettar u doži maqbuża

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk iseħħi rimettar sa sagħtejn wara d-dožagg, għandha tittieħed doża oħra. Jekk rimettar iseħħi aktar minn sagħtejn wara d-dožagg, ma tkun meħtieġa

l-ebda doža oħra. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet huma bbażati fuq il-kinetika ta' assorbiment ta' sofosbuvir u GS-331007 li tissuġġerixxi li l-maġġoranza tad-doža tiġi assorbita fi żmien sagħtejn wara d-dožaġġ.

Jekk tinqabeż doža u dan ikun fi żmien 18-il siegħa mill-hin normali li s-soltu tittieħed, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doža mill-aktar fis possibbli, u mbagħad il-pazjenti għandhom jieħdu d-doža li jmiss fil-hin tas-soltu. Jekk ikunu għaddew aktar minn 18-il siegħa, allura l-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jistennew u jieħdu d-doža li jmiss fil-hin tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jiħdux doža doppja.

Popolazzjonijiet specjalji ta' pazjenti

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Data dwar is-sigurta 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-ahħar stadju (ESRD - end stage renal disease) li jkunu jeħtieġ l-emdjalisti. Sovaldi jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doža meta ma jkunx hemm disponibbli għażiż li qed jidher (ara sezzjoni 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doža ta' Sovaldi mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-fwied (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klassi A, B jew C) (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurta u l-effikaċċja ta' Sovaldi ma ġewx determinati f'pazjenti b'ċirroži dikumpensata.

Pazjenti li jkunu qed jistennew trapjant tal-fwied

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

Pazjenti adulti li jirċievu trapjant tal-fwied

Sovaldi użat flimkien ma' ribavirin hu rakkomandat għal 24 ġimħa f'pazjenti li jirċievu trapjant tal-fwied. Fl-adulti, hi rakkomandata doža tal-bidu ta' ribavirin ta' 400 mg li tingħata mill-ħalq f'żewġ doži maqsumin mal-ikel. Jekk id-doža tal-bidu ta' ribavirin tkun ittollerata tajjeb, id-doža tista' tiġi titrata 'l fuq għal massimu ta' 1,000-1,200 mg kuljum (1,000 mg għal pazjenti li jiżnu < 75 kg u 1,200 mg għal pazjenti li jiżnu ≥ 75 kg). Jekk id-doža tal-bidu ta' ribavirin ma tkunx ittollerata tajjeb, id-doža tista' titnaqqas kif indikat klinikament, skont il-livelli tal-emoglobina (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika b'età ta' < 3 snin

Is-sigurta u l-effikaċċja ta' Sovaldi fit-tfal b'età ta' < 3 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Sovaldi għandu jingħata ftit ħin qabel l-ikel, ftit ħin wara l-ikel, jew mal-ikel.

Biex tkun tista' tibla' l-granijiet orali Sovaldi b'mod aktar faċċi, tista' tuża ikel jew ilma kif spjegat hawn taħt. Inkella, Sovaldi jista' jinbela' mingħajr ikel jew ilma.

It-teħid tal-granijiet Sovaldi mal-ikel biex ikunu jistgħu jinbelgħu b'mod aktar faċli
Biex jingħataw mal-ikel biex il-granijiet ikunu jistgħu jinbelgħu b'mod aktar faċli, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex iferrxu l-granijiet fuq mgħarfa waħda jew aktar ta' ikel artab mhux aċiduż f'temperatura tal-kamra jew f'temperatura aktar baxxa. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu l-granijiet Sovaldi fi żmien 30 minuta li jkunu ħalltuhom bil-mod mal-ikel u biex jibilgħu l-kontenut kollu mingħajr ma jogħmoduh biex jevitaw toghħma morra. Eżempji ta' ikel mhux aċiduż jinkludu xropp taċ-ċikkulata, patata maxx, u ġelat.

It-teħid tal-granijiet Sovaldi mal-ilma biex ikunu jistgħu jinbelgħu b'mod aktar faċli
Biex jingħataw mal-ilma, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li l-granijiet jistgħu jittieħdu direttament fil-ħalq u jinbelgħu mal-ilma.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Prodotti medicinali li huma indutturi qawwija ta' P-glikoproteina (P-gp) fl-imsaren (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin u St. John's wort). L-ġħoti flimkien se jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir fil-plażma u jista' jirriżulta f'telf fl-effikaċja ta' Sovaldi (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

Generali

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

Bradikardija severa u mblokkar tal-qalb

Kažijiet ta' periklu ghall-ħajja ta' bradikardija severa u mblokkar tal-qalb ġew osservati meta korsiżjet li fihom sofosbuvir jintużaw flimkien ma' amiodarone. Il-bardikardija ġeneralment seħħet fi żmien sīghat sa' jaġi, iż-żda kažijiet b'hiġi itwal ghall-bidu ġew osservati l-biċċa l-kbira sa' ġimħtejn wara l-bidu tat-trattament għal HCV.

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

Jekk tinhass il-ħtieġa ta' użu konkomitanti ta' amiodarone, huwa rrakkomandat li ghall-ewwel 48 siegħa wara l-ġħoti flimkien, il-pazjenti jsir il-hom 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 ġimħtejn 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-ahħar ftit xhur u li ser jinbdew fuq Sovaldi.

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

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

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

Pazjenti li rċivew trattament fil-passat b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 4, 5 u 6

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

Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-kura ta' dawn il-pazjenti, u li t-tul tat-terapija b'sofosbuvir, peginterferon alfa u ribavirin jista' potenzjalment jiġi estiż għal aktar minn 12-ilil ġimħa u sa mhux aktar minn 24 ġimħa; speċjalment għal dawk is-sottogruppi li jkollhom fattur wieħed jew aktar storikament assoċċiat ma' rati iktar baxxi ta' rispons għal terapiji bbażati fuq interferon (fibroži/ċirroži avvanzata, konċentrazzjonijiet viralii għoljin fil-linja baži, razza sewda, ġenotip IL28B mhux CC).

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

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

Terapija mingħajr interferon ghall-infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 4, 5 u 6

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

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

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

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

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

L-użu ma' indutturi moderati ta' P-gp

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

Użu f'pazjenti bid-dijabete

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

Indeboliment tal-kliewi

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR ta' < 30 mL/min/1.73 m²) u ESRD li jkunu jeħtiegu l-emodijalisi. Sovaldi jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażiela oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2). Meta Sovaldi jintuża flimkien ma' ribavirin jew peginterferon alfa/ribavirin, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott għal ribavirin għal pazjenti bi tneħħija tal-krejatinina (CrCl) ta' < 50 mL/min (ara wkoll sezzjoni 5.2).

Eċċipjenti

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

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

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

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

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

Il-passaġġ tal-attivazzjoni metabolika intraċċellulari ta' sofosbuvir hu medjat minn passaġġi ta' hydrolase ta' kapacità għolja u ta' affinità generalment baxxa u fosforilazzjoni nucleotide li x'aktarx li mhux se jiġi affettwati minn prodotti medicinali li jingħataw fl-istess ħin (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti kkurati b'antagonisti tal-vitamina K

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

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

Il-farmakokinetika ta' medicini 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-tnejħiha tal-HCV.

Interazzjonijiet oħrajn

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Sovaldi ma' prodotti medicinali potenzjali li jingħataw fl-istess īn qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 5 hawn taħt (fejn 90% intervall ta' kunfidenza (CI - confidence interval) tal-proporzjon tal-geometric least-squares mean (GLSM) kien fil-medda ta' “↔”, estiża ‘l fuq “↑”, jew estiża ‘l isfel “↓” tal-limiti determinati minn qabel tal-ekwivalenza). It-tabella ma tinkludix kollox.

Tabella 5: Interazzjonijiet bejn Sovaldi u prodotti medicinali oħrajn

Prodott medicinali skont iż-żoni terapeutici	Effetti fuq il-livelli tal-medicina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ghal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
ANALETTIČI		
Modafinil	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-ghoti flimkien ta' Sovaldi ma' modafinil hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir, u jwassal għal effett terapeutiku mnaqqas ta' Sovaldi. Għoti flimkien bħal dan mhuxiex rakkomandat.
ANTIARRITMIČI		
Amiodarone	L-effett fuq il-konċentrazzjoni jiet ta' amiodarone u sofosbuvir muħwiex magħruf.	L-ghoti flimkien ta' amiodarone ma' kors li fih sofosbuvir jista' jwassal għal bradikardija sintomatika serja. Uža biss jekk ma tkun disponibbli ebda alternattiva oħra. Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib jekk dan il-prodott medicinali jingħata ma' Sovaldi (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
ANTIKOAGULANTI		
Antagonisti tal-vitamina K	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR bl-antagonisiti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minħabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'Sovaldi.
MEDICINI ANTIKONVULZIVI		
Phenobarbital Phenytoin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	Sovaldi hu kontraindikat ma' phenobarbital u phenytoin (ara sejjoni 4.3).

Prodott mediciinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediciċina. Proporżjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
Carbamazepine	<i>Sofosbuvir</i> ↓ 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)	Sovaldi hu kontraindikat ma' carbamazepine (ara sezzjoni 4.3).
Oxcarbazepine	L-interazzjoni ma' għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-ghoti flimkien ta' Sovaldi ma' oxcarbazepine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Sovaldi. Għoti flimkien bħal dan muhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
ANTIMIKOBATTERJALI		
Rifampicin ^f (Doža waħda ta' 600 mg)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) C _{min} (NA) (Induzzjoni ta' P-gp)	Sovaldi hu kontraindikat ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ 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)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doža ta' Sovaldi meta jintuża flimkien ma' rifabutin.
Rifapentine	L-interazzjoni ma' għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-ghoti flimkien ta' Sovaldi ma' rifapentine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sofosbuvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Sovaldi. Għoti flimkien bħal dan muhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
SUPPLEMENTI LI ĜEJJIN MILL-HXEJJEX		
St. John's wort	L-interazzjoni ma' għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	Sovaldi hu kontraindikat ma' St. John's wort (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediciinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-medicina. Proporżjon medju (90% intervall ta' kufidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
MEDIĆINI ANTIVIRALI KONTRA L-HCV: INIBITURI TAL-PROTEASE TAL-HCV		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV jew BOC)	Ma teżisti ebda <i>data</i> dwar interazzjonijiet bejn mediciina u oħra dwar l-ghoti flimkien ta' Sovaldi ma' boceprevir jew telaprevir.
ANALGESIČI NARKOTIČI		
Methadone ^f (Terapija ta' manteniment b'methadone [30 sa 130 mg/jum])	<i>R-methadone</i> ↔ C _{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C _{min} 0.94 (0.77, 1.14) <i>S-methadone</i> ↔ C _{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C _{min} 0.95 (0.74, 1.22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.95 ^c (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30 ^c (1.00, 1.69) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0.73 ^c (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04 ^c (0.89, 1.22) C _{min} (NA)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew methadone mhu meħtieg meta sofosbuvir u methadone jintużaw fl-istess hin.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporin ^e (Doža waħda ta' 600 mg)	<i>Ciclosporin</i> ↔ C _{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) C _{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C _{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20) C _{min} (NA)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew ciclosporin mhu meħtieg fil-bidu tal-ghoti tagħhom flimkien. Wara, jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ mill-qrib u l-possibbiltà ta' aġġustament tad-doża ta' ciclosporin.
Tacrolimus ^e (Doža waħda ta' 5 mg)	<i>Tacrolimus</i> ↓ C _{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↔ AUC 1.09 (0.84, 1.40) C _{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13) C _{min} (NA)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew tacrolimus mhu meħtieg fil-bidu tal-ghoti tagħhom flimkien. Wara, jistgħu jkunu meħtieġa monitoraġġ mill-qrib u l-possibbiltà ta' aġġustament tad-doża ta' tacrolimus.

Prodott mediciinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-medicina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kufidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
MEDIĆINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE		
Efavirenz ^f (600 mg darba kuljum) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0.95 (0.85, 1.06) ↔ AUC 0.96 (0.91, 1.03) ↔ C_{min} 0.96 (0.93, 0.98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew efavirenz mhu meħtieg meta sofosbuvir u efavirenz jintużaw fl-istess ħin.
Emtricitabine ^f (200 mg darba kuljum) ^d	<p>Emtricitabine ↔ C_{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.05) ↔ C_{min} 1.04 (0.98, 1.11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew emtricitabine mhu meħtieg meta sofosbuvir u emtricitabine jintużaw fl-istess ħin.
Tenofovir disoproxil ^f (245 mg darba kuljum) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1.25 (1.08, 1.45) ↔ AUC 0.98 (0.91, 1.05) ↔ C_{min} 0.99 (0.91, 1.07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew tenofovir disoproxil mhu meħtieg meta sofosbuvir u tenofovir disoproxil jintużaw fl-istess ħin.
Rilpivirine ^f (25 mg darba kuljum)	<p><i>Rilpivirine</i> ↔ C_{max} 1.05 (0.97, 1.15) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.09) ↔ C_{min} 0.99 (0.94, 1.04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1.21 (0.90, 1.62) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1.06 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.01 (0.97, 1.04) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew rilpivirine mhu meħtieg meta sofosbuvir u rilpivirine jintużaw fl-istess ħin.

Prodott mediciinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediciċina. Proporzjon medju (90% intervall ta' kufidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Sovaldi
MEDIĆINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TAL-PROTEASE TAL-HIV		
Darunavir imsaħħah b'ritonavir ^f (800/100 mg darba kuljum)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew darunavir (imsaħħah b'ritonavir) mhu meħtieg meta sofosbuvir u darunavir jintużaw fl-istess ħin.
MEDIĆINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TA' INTEGRASE		
Raltegravir ^f (400 mg darbejn kuljum)	<p><i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C_{min} 0.95 (0.81, 1.12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1.09 (0.99, 1.20) ↔ AUC 1.03 (0.97, 1.08) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir jew raltegravir mhu meħtieg meta sofosbuvir u raltegravir jintużaw fl-istess ħin.
KONTRACETTIVI ORALI		
Norgestimate/ethinyl estradiol	<p><i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1.06 (0.93, 1.22) ↔ AUC 1.05 (0.92, 1.20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↔ AUC 1.19 (0.98, 1.44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Ethinyl estradiol</i> ↔ C_{max} 1.14 (0.96, 1.36) ↔ AUC 1.08 (0.93, 1.25) C_{min} (NA)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' norgestimate/ethinyl estradiol mhu meħtieg meta sofosbuvir u norgestimate/ethinyl estradiol jintużaw fl-istess ħin.

NA = mhux disponibbli/mhux applikabbli

- a. Proporzjon medju (90% CI) tal-farmakokinetika tal-mediciċina mogħtija flimkien ma'/mingħajr sofosbuvir u l-proporzjon medju ta' sofosbuvir u GS-331007 ma'/mingħajr il-mediciċina mogħtija flimkien. L-ebda effett = 1.00
- b. L-istudji kollha dwar l-interazzjoni jiet imwettqa f'voluntiera f'sahħithom
- c. Paragun ibbażat fuq kontroll storiku
- d. Mogħti bhal Atripla
- e. Limiti ta' bijoekwivalenza 80%-125%
- f. Limiti ta' ekwivalenza 70%-143%

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

Tqala

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

Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-iżvilupp fetali fil-firien u l-fniek fl-ogħla doži ttestjati. Madankollu, ma kienx possibbli li l-marġni tal-esponenti li ntlaħqu għal sofosbuvir fil-firien jiġu stmati b'mod shiħ meta mqabbbla mal-esponenti fil-bneden fid-doża klinika rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

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

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

Treddiġħ

Mħux magħruf jekk sofosbuvir u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

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

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Għalhekk, Sovaldi m'għandux jintużha waqt it-treddiġħ.

Fertilità

M'hemm l-ebda data fil-bneden dwar l-effett ta' Sovaldi fuq il-fertilità. Studji f'annimali ma wrewx effetti ta' hsara fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Sovaldi għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-għeja u disturb fl-attenżjoni, sturdament u vista mċajpra gew irrapportati waqt il-kura b'sofosbuvir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà fl-adulti

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq data miġbura minn ħames studji klinici ta' Fażi 3 (kemm ikkontrollati kif ukoll mhux ikkontrollati).

Sovaldi ġie studjat flimkien ma' ribavirin, flimkien ma' jew mingħajr peginterferon alfa. F'dan il-kuntest, ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-mediciċina spċificika għal sofosbuvir. L-aktar

reazzjonijiet avversi komuni tal-mediċina li seħħew f'pazjenti li kienu qed jircieu sofosbuvir u ribavirin jew sofosbuvir, ribavirin u peginterferon alfa kienu għeja, u ġiġi ta' ras, dardir u nuqqas ta' rqad.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina li ġejjin gew identifikati b'sofosbuvir flimkien ma' ribavirin jew flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (Tabella 6). Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkti hawn taħt, 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 6: Reazzjonijiet avversi tal-mediċina identifikati b'sofosbuvir flimkien ma' ribavirin jew peginterferon alfa u ribavirin

Frekwenza	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infekzjonijiet u infestazzjonijiet:</i>		
Komuni	nażofaringite	
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:</i>		
Komuni ħafna	tnaqqis fl-emoglobina	anemija, newtropenia, tnaqqis fl-ġħadd ta' limfoċiti, tnaqqis fl-ġħadd tal-plejtlits
Komuni	anemija	
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutriżzoni:</i>		
Komuni ħafna	nuqqas ta' aptit ^d	nuqqas ta' aptit
Komuni		tnaqqis fil-piż
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>		
Komuni ħafna	nuqqas ta' rqad	nuqqas ta' rqad
Komuni	dipressjoni	dipressjoni, ansjetà, agitazzjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>		
Komuni ħafna	uġiġi ta' ras	sturdament, uġiġi ta' ras
Komuni	disturbi fl-attenzjoni	emigranja, disturbi fil-memorja, disturb fl-attenzjoni
<i>Disturbi fl-ġħajnejn:</i>		
Komuni		vista mċajpra
<i>Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali:</i>		
Komuni ħafna		qtugħ ta' nifs, sogħla
Komuni	qtugħ ta' nifs, qtugħ ta' nifs minħabba l-istrapazz, sogħla	qtugħ ta' nifs minħabba l-istrapazz
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>		
Komuni ħafna	dardir	dijarea, dardir, rimettar
Komuni	skonfort addominali, stitikezza, dispepsija	stitikezza, ħalq xott, rifluss gastroesofagali
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>		
Komuni ħafna	żieda fil-bilirubina fid-demm	żieda fil-bilirubina fid-demm
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>		
Komuni ħafna		raxx, ħakk
Komuni	alopecja, ġilda xotta, ħakk	alopecja, ġilda xotta
<i>Disturbi muskulu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>		
Komuni ħafna		artralgja, mijalġja
Komuni	artralgja, uġiġi fid-dahar, spażmi fil-muskoli, majalġja	uġiġi fid-dahar, spażmi fil-muskoli
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>		
Komuni ħafna	għeja, irritabilità	tertir ta' bard, għeja, mard qisu influenza, irritabilità, uġiġi, deni
Komuni	Deni, astenja	uġiġi fis-sider, astenja

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. In-nuqqas ta' aptit gie identifikat bhala reazzjoni avversa tal-mediċina għal Sovaldi flimkien ma' soluzzjoni orali ta' ribavirin f'pazjenti pedjiatrici minn età ta' 3 snin sa < 12-il sena

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Arritmiji kardijaċi

Kaži jiet ta' bradikardija severa u mblokkar tal-qalb gew osservati meta korsijiet li fihom sofosbuvir jintużaw flimkien ma' amiodarone u/jew prodotti mediciċinali oħrajn li jbaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb (ara s-sezzjoni jiet 4.4 u 4.5).

Disturbi fil-ġilda

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

Popolazzjoni(jiet) specċali oħrajn

Koinfezzjoni b'HIV/HCV

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

Pazjenti li jkunu qed jistenne trapjant tal-fwied

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

Pazjenti b'Indeboliment tal-Kliewi

Sofosbuvir f'kombinazzjoni ta' doža fissa ma' ledipasvir ingħata għal 12-il ġimgħa lil 18-il pazjent b'CHC ta' ġenotip 1 u indeboliment sever tal-kliewi fi studju open-label (Studju 0154). Is-sigurtà ta' sofosbuvir f'kombinazzjoni ta' doža fissa ma' ledipasvir jew velpatasvir għet studjata f'154 pazjent b'ESRD li kien jeħtieg emodjalisi (Studju 4062 u Studju 4063). F'dan l-ambjent, l-esponent ghall-metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir żdied b'20 darba, u dan jaqbeż il-livelli li fihom gew 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 żidid ix b'mod ċar minn dak li hu mistenni f'pazjenti b'ESRD.

Pazjenti adulti li jirċievu trapjant tal-fwied

Il-profil tas-sigurtà ta' sofosbuvir u ribavirin f'adulti b'epatite Ċ kronika li jirċievu trapjant tal-fwied, kien simili għal dak osservat f'pazjenti kkurati b'sofosbuvir u ribavirin fi studji kliniči ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1). Fi studju 0126, tnaqqis fl-emoglobina waqt il-kura kien komuni hafna, bi 32.5% (13/40 pazjent) li kelhom tnaqqis fl-emoglobina għal < 10 g/dL, li 1 minnhom kellu wkoll tnaqqis għal < 8.5 g/dL. Tmien pazjenti (20%) irċivew epoetin u/jew prodott tad-demm. F'5 pazjenti (12.5%), il-mediciċini tal-istudju twaqqfu, gew modifikati jew interrotti minħabba avvenimenti avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' Sovaldi fil-pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq huma bbażati fuq *data* minn 106 pazjenti li gew ittrattati b'Sovaldi u ribavirin għal 12-il ġimgħa (pazjenti b'ġenotip 2) u għal 24 ġimgħa (pazjenti b'ġenotip 3) fi prova klinika ta' Fażi 2, open-label. Ma għiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa tal-mediciċina specifika għal Sovaldi. Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu ġeneralment konsistenti ma' dawk osservati fl-istudji kliniči ta' Sovaldi flimkien ma' ribavirin fl-adulti (ara Tabella 6). In-nuqqas ta' aptit ġie osservat bħala reazzjoni avversa tal-mediciċina komuni hafna għal Sovaldi meta jingħata flimkien ma' soluzzjoni orali ta' ribavirin f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin sa < 12-il sena.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspectati

Huwa importanti li jiġi rrappurtati reazzjonijiet avversi suspectati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanç bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspectata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendix V.

4.9 Doža eċċessiva

L-ogħla doža dokumentata ta' sofosbuvir kienet doža waħda supraterapewtika ta' sofosbuvir 1,200 mg mogħtija lil 59 individwu f'sahħithom. F'dak l-istudju, ma kien hemm l-ebda effett hażin osservat f'dan il-livell ta' doža, u r-reazzjonijiet avversi kienu simili fil-frekwenza u fis-severità għal dawk irappurtati fil-gruppi ta' kura bi plaċebo u b'sofosbuvir 400 mg. L-effetti ta' doži oħġla mhumiex magħrufa.

M'hemm l-ebda antidotu spċificu għal doža eċċessiva b'Sovaldi. Jekk isseħħi doža eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità. Il-kura ta' doža eċċessiva b'Sovaldi tikkonsisti minn miżuri ta' appogg generali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. L-emodijalisi tista' tneħħi b'mod effiċjenti (53% proporzjon ta' estrazzjoni) il-metabolit predominant li jiċċirkola GS-331007. Sessjoni ta' emodijalisi ta' 4 sigħat neħħiet 18% tad-doža mogħtija.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali li jaġixxi b'mod dirett, Kodici ATC: J05AP08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Attività antivirali

F'assagi HCV replicon, il-valuri tal-konċentrazzjoni effettiva (EC_{50}) ta' sofosbuvir kontra replicons b'tul shiħ minn ġenotip 1a, 1b, 2a, 3a u 4a kien 0.04, 0.11, 0.05, 0.05 u 0.04 μM , rispettivament, u l-valuri EC_{50} ta' sofosbuvir kontra replicons 1b kimeriči li jikkodifikaw NS5B minn ġenotip 2b, 5a jew 6a kien 0.014 sa 0.015 μM . Il-medja ta' $\pm SD$ EC_{50} ta' sofosbuvir kontra sekwenzi ta' replicons kimeriči li jikkodifikaw NS5B minn iżolati kliniči kienet ta' $0.068 \pm 0.024 \mu M$ għal ġenotip 1a ($n = 67$), $0.11 \pm 0.029 \mu M$ għal ġenotip 1b ($n = 29$), $0.035 \pm 0.018 \mu M$ għal ġenotip 2 ($n = 15$) u $0.085 \pm 0.034 \mu M$ għal ġenotip 3a ($n = 106$). F'dawn l-assagi, l-attività antivirali *in vitro* ta' sofosbuvir kontra l-ġenotipi inqas komuni 4, 5 u 6 kienet simili għal dik osservata għal ġenotipi 1, 2 u 3.

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

Rezistenza

Koltura fiċ-ċelluli

HCV replicons b'suxxettibilità mnaqqsa għal sofosbuvir intgħażlu fil-koltura taċ-ċelluli għal ġenotipi multipli li jinkludu 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a u 6a. Suxxettibilità mnaqqsa għal sofosbuvir ġiet assoċjata mas-sostituzzjoni NS5B primarja S282T fil-ġenotipi replicon kollha eżaminati. Mutagenesi diretta mis-sit tas-sostituzzjoni S282T f'replicons ta' 8 ġenotipi, irriżultat f'suxxettibilità mnaqqsa ta' minn 2 sa 18-il darba għal sofosbuvir u naqqset il-kapacità tar-replikazzjoni viral b'89% sa 99% meta mqabbla mal-wild-type korrispondenti. F'assagi bijokimiċi, NS5B polymerase rikombinanti minn

ġenotipi 1b, 2a, 3a u 4a li jesprimu s-sostituzzjoni S282T, urew suxxettibilità mnaqqsa għal GS-461203 meta mqabbla ma' wild-types rispettivi.

Fi studji kliniči - Adulti

F'analizi miġbura ta' 991 pazjent li rċivew sofosbuvir fi studji ta' Faži 3, 226 pazjent kkwalifikaw għal analiżi ta' rezistenza minħabba falliment virologiku jew waqfien bikri tal-mediċina tal-istudju u kellhom HCV RNA ta' > 1,000 IU/mL. Sekwenzi NS5B wara l-linja baži kien disponibbli għal 225 mill-226 pazjent, b'data b'sekwenzar profond (cutoff tal-assaġġ ta' 1%) ta' 221 minn dawn il-pazjenti. Is-sostituzzjoni S282T assoċjata ma' rezistenza għal sofosbuvir ma nstabet fl-ebda wieħed minn dawn il-pazjenti permezz ta' sekwenzar profond jew sekwenzar tal-popolazzjoni. Is-sostituzzjoni S282T f'NS5B giet osservata f'individwu wieħed li kien qed jirċievi Sovaldi waħdu fi studju ta' Faži 2. Dan l-individwu kelli < 1% HCV S282T fil-linja baži u žviluppa S282T (> 99%) 4 ġimġhat wara l-kura, li rriżultat f'bidla ta' 13.5 drabi fl-EC₅₀ ta' sofosbuvir u naqqset il-kapaċċità tar-replikazzjoni viral. Is-sostituzzjoni S282T reġgħet lura għal wild-type matul it-8 ġimġhat ta' wara u ma setgħetx tiġi osservata aktar permezz ta' sekwenzar profond wara 12-il ġimġha wara l-kura.

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

Effett ta' polimorfiżmi ta' HCV fil-linja baži fuq ir-riżultat tal-kura

Popolazzjoni adulta

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-preżenza ta' NS5B RAVs ma kellhiex impatt fuq ir-riżultat tat-trattament; il-pazjenti kollha b'RAVs ta' inhibitur ta' nucleoside ta' NS5B fil-linja baži kisbu SVR wara trattament b'sofosbuvir.

Reżistenza inkroċjata

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

Effiċċajja klinika u sigurtà

L-effiċċajja ta' sofosbuvir giet evalwata f'ħames studji ta' Faži 3 f'total ta' 1,568 pazjent adult b'ġenotipi 1 sa 6 ta' epatite Ċ kronika. Studju wieħed twettaq f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat, b'ġenotip 1, 4, 5 jew 6 ta' epatite Ċ kronika flimkien ma' peginterferon alfa 2a u ribavirin, u l-erba' studji l-oħrajn twettqu f'pazjenti b'ġenotip 2 jew 3 ta' epatite Ċ kronika flimkien ma' ribavirin, li jinkludi wieħed li sar f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat, wieħed f'pazjenti intolleranti, inelgħibbi jew ma jridux jirċievu interferon, wieħed f'pazjenti li fil-passat ġew ikkurati b'kors ibbażat fuq interferon, u waħda fil-pazjenti kollha irrispettivament mill-istorja ta' kura fil-passat jew il-kapaċċità li jirċievu kura b'interferon. Il-pazjenti f'dawn l-istudji kellhom mard kumpensat tal-fwied inkluż cirroži. Sofosbuvir ingħata f'doża ta' 400 mg darba kuljum. Id-doża ta' ribavirin kienet ibbażata fuq il-piż u kienet ta' 1,000-1,200 mg kuljum f'żewġ doži maqsumin, u d-doża ta'

peginterferon alfa 2a, fejn applikabbi, kienet ta' 180 µg kull ġimgha. It-tul ta' żmien tal-kura kien fiss f'kull studju u ma kienx iggwidat mil-livelli tal-HCV RNA tal-pazjenti (l-ebda algoritmu ggwidat mir-rispons).

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

Studji kliniči f'pazjenti b'epatite Ċ kronika ta' ġenotip 1, 4, 5 u 6

Pazjenti adulti li qatt ma rċivew kura fil-passat - NEUTRINO (studju 110)

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

Il-pazjenti kkurati (n = 327) kellhom età medjana ta' 54 sena (medda: 19 sa 70); 64% tal-pazjenti kienu rgiel; 79% kienu Bojod; 17% kienu Suwed; 14% kienu Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI - body mass index) kienet ta' 29 kg/m² (medda: 18 sa 56 kg/m²); 78% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja baži ta' iktar minn 6 log₁₀ IU/mL; 17% kellhom iċ-ċirroži; 89% kellhom ġenotip HCV 1 u 11% kellhom HCV ta' ġenotip 4, 5 jew 6. Tabella 7 tippreżenta r-rati ta' respons għall-grupp ta' kura b'sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tabella 7: Rati ta' respons fl-istudju NEUTRINO

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

- a. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fl-ahħar evalwazzjoni matul il-kura.
- b. Ohrajn jinkludu pazjenti li ma kisbux SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment virologiku (eż., ma ġewx segwiti (lost to follow-up)).

Ir-rati ta' respons għal sottogruppi magħżula huma pprezentati f'Tabella 8.

Tabella 8: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula f'NEUTRINO

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

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

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

Studji kliniči f'pazjenti b'epatite C kronika ta' genotip 2 u 3

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

FISSION kien studju open-label, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv, li evalwa 12-il ġimgha ta' kura b'sofosbuvir u ribavirin meta mqabbla ma' 24 ġimgha ta' kura b'peginterferon alfa 2a u ribavirin f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat, b'infezzjoni tal-HCV ta' genotip 2 jew 3. Id-doži ta' ribavirin użati fil-parti tal-istudju dwar sofosbuvir + ribavirin u peginterferon alfa 2a + ribavirin, kienu bbażati fuq il-piż, u kienu ta' 1,000-1,200 mg/jum u 800 mg/jum irrispettivamente mill-piż, rispettivament. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 u ġew stratifikati skont iċ-ċirroži (preżenza kontra assenza), genotip HCV (2 kontra 3) u livell ta' HCV RNA fil-linja bażi (< 6 log₁₀ IU/mL kontra ≥ 6 log₁₀ IU/mL). Pazjenti b'genotip HCV 2 jew 3 ġew irregistrati fi proporzjon ta' madwar 1:3.

Il-pazjenti kkurati (n = 499) kellhom età medjana ta' 50 sena (medda: 19 sa 77); 66% tal-pazjenti kienu rgiel; 87% kienu Bojod; 3% kienu Suwed; 14% kienu Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI) kienet ta' 28 kg/m² (medda: 17 sa 52 kg/m²); 57% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' iktar minn 6 log₁₀ IU/mL; 20% kellhom iċ-ċirroži; 72% kellhom genotip HCV 3. Tabella 9 tippreżenta r-rati ta' respons għall-gruppi ta' kura b'sofosbuvir + ribavirin and peginterferon alfa + ribavirin.

Tabella 9: Rati ta' respons fl-istudju FISSION

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

a. L-analizi tal-effikaċċja tħalli 3 pazjenti b'infezzjoni ta' genotip HCV 2/1 rikombinant.

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

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

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

Ir-rati ta' respons għal pazjenti b'ċirroži fil-linja bażi huma ppreżentati f'Tabber 10 skont il-genotip HCV.

Tabella 10: Rati ta' SVR12 skont iċ-ċirroži u l-genotip fl-istudju FISSION

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

a. L-analizi tal-effikaċċja tħalli 3 pazjenti b'infezzjoni ta' genotip HCV 2/1 rikombinant.

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

POSITRON kien studju li fih il-parcipejanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo, li evalwa 12-il ġimġha ta' kura b'sofosbuvir u ribavirin (n = 207) meta mqabbla ma' plaċebo (n = 71) f'pazjenti li kienu intolleranti, ineligiibbli jew li ma ridux interferon. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 3:1 u ġew statifikaki skont iċ-ċirroži (preżenza kontra assenza).

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

Tabella 11: Rati ta' respons fl-istudju POSITRON

	SOF+RBV 12-il ġimġha (n = 207)	Plaċebo 12-il ġimġha (n = 71)
SVR12 globali	78% (161/207)	0/71
Genotip 2	93% (101/109)	0/34
Genotip 3	61% (60/98)	0/37
Rizultat għal pazjenti mingħajr SVR12		
Falliment virologiku waqt il-kura	0/207	97% (69/71)
Rikaduta ^a	20% (42/205)	0/0
Ohrajn ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

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

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

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

Tabella 12 tippreżenta l-analiżi tas-sottogruppi skont il-ġenotip taċ-ċirroži u l-klassifikazzjoni ta' interferon.

Tabella 12: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula skont il-ġenotip f'POSITRON

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

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

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

Il-pazjenti kkurati (n = 201) kellhom età medjana ta' 56 sena (medda: 24 sa 70); 70% tal-pazjenti kienu rgiel; 87% kienu Bojod; 3% kienu Suwed; 9% kienu Ispaniči jew mill-Amerika Latina; il-medja tal-indiči tal-piż tal-ġisem (BMI) kienet ta' 29 kg/m² (medda: 19 sa 44 kg/m²); 73% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja baži ta' iktar minn 6 log₁₀ IU/mL; 34% kellhom iċ-ċirroži; 63% kellhom ġenotip HCV 3; 75% kellhom rikaduta fil-passat. Tabella 13 tippreżenta r-rati ta' rispons għall-gruppi ta' kura ta' sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgha u 16-il ġimgha.

Tabella 13: Rati ta' rispons fl-istudju FUSION

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

a. L-analizi tal-effikaċċa tħalli 6 pazjenti b'infekzjoni ta' ġenotip HCV 2/1 rikombonanti.

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

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

Tabella 14 tippreżenta l-analizi tas-sottograpp skont il-ġenotip għaċ-ċirroži u r-rispons għall-kura kontra HCV fil-passat.

Tabella 14: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula skont il-ġenotip fl-istudju FUSION

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

Adulti li qatt ma rċivew kura fil-passat u adulti li rċivew kura fil-passat - VALENCE (studju 133)
VALENCE kien studju ta' Fażi 3 li evalwa sofosbuvir flimkien ma' ribavirin ibbażat fuq il-piż, għall-kura ta' infekzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 jew 3 f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat jew pazjenti li ma kisbux SVR meta rċivew kura fil-passat ibbażata fuq interferon, li jinkludu pazjenti b'ċirroži kkumpensata. L-istudju kien maħsub bħala paragun dirett ta' sofosbuvir u ribavirin kontra plaċebo għal 12-il ġimgha. Madankollu, ibbażat fuq data emerġenti, l-istudju kien unblinded u l-pazjenti kollha b'HCV ta' ġenotip 2 komplew jircievu sofosbuvir u ribavirin għal 12-il ġimgha, filwaqt li l-kura għal pazjenti b'HCV ta' ġenotip 3 ġiet estiża għal 24 ġimgha. Hdax-il pazjent b'HCV ta' ġenotip 3 kienu digħi lestew il-kura b'sofosbuvir u ribavirin għal 12-il ġimgha fil-hin tal-emenda.

Il-pazjenti kkurati (n = 419) kellhom età medjana ta' 51 sena (medda: 19 sa 74); 60% tal-pazjenti kienu rgiel; il-medjan tal-indiči tal-piż tal-ġisem (BMI) kienet ta' 25 kg/m² (medda: 17 sa 44 kg/m²); il-livell medju tal-HCV RNA fil-linja baži kien ta' 6.4 log₁₀ IU/mL; 21% kellhom ċirroži; 78% kellhom ġenotip HCV 3; 65% kellhom rikaduta fil-passat. It-Tabella 15 tippreżenta r-rati ta' rispons għall-gruppi ta' trattament ta' sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgha u 24 ġimgha.

Pazjenti tal-placebo mhumiex inkluzi fit-tabelli għax l-ebda wieħed minnhom ma kiseb SVR12.

Tabella 15: Rati ta' rispons fl-istudju VALENCE

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

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

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

Tabella 16 tippreżenta l-analiżi tas-sottogrupp skont il-ġenotip għaċ-ċirroži u esponenti għall-kura kontra HCV fil-passat.

Tabella 16: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħażuha skont il-ġenotip fl-istudju VALENCE

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

Konkordanza SVR12 sa SVR24

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

Effikaċċja klinika u sigurtà f'popolazzjonijiet speċjali

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

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

Tabella 17 tippreżenta r-rati ta' rispons skont il-ġenotip u esponenti fil-passat għall-kura kontra HCV.

Tabella 17: Rati ta' rispons fl-istudju PHOTON-1

	Genotip 2/3 qatt ma rċivew trattament fil- passat SOF+RBV 12-il ġimgha (n = 68)	Genotip 2/3 irċivew trattament fil- passat SOF+RBV 24 ġimgha (n = 28)	Genotip 1 qatt ma rċivew trattament fil- passat SOF+RBV 24 ġimgha (n = 114)
SVR12 globali	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Riżultat għal pazjenti mingħajr SVR12			
Falliment virologiku waqt il-kura	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Rikaduta ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Oħrajn ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

- a. Id-denominatur għal rikaduta hu n-numru ta' pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fl-ahhar evalwazzjoni matul il-kura.
b. Oħrajn jinkludu pazjenti li ma kisbu SVR12 u ma ssodisfawx il-kriterji ta' falliment virologiku (eż., ma ġewx segwiti (lost to follow-up)).

Tabella 18 tippreżenta l-analiżi tas-sottogrupp skont il-ġenotip għaċ-ċirroži.

Tabella 18: Rati ta' SVR12 għal sottogruppi magħżula skont il-ġenotip fl-istudju PHOTON-1

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

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

Pazjenti adulti li jkunu qed jistennnew trapjant tal-fwied – Studju 2025

Sofosbuvir gie studjat f'pazjenti infettati b'HCV qabel ma sarilhom trapjant tal-fwied, fi studju kliniku open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' sofosbuvir u ribavirin mogħtija qabel it-trapjant biex jiġi preżjeni infelizzjoni mill-ġdid b'HCV wara t-trapjant. Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien rispons virologiku wara t-trapjant (pTVR, HCV RNA < LLOQ 12-il ġimgha wara t-trapjant). Pazjenti infettati b'HCV, irrisspettivament mill-ġenotip, b'karċinoma epatocellulari (HCC - hepatocellular carcinoma) li ssodisfaw il-kriterji MILAN, irċivew 400 mg ta' sofosbuvir u 1,000-1,200 mg ta' ribavirin kuljum għal massimu ta' 24 ġimgha, sussegwentement emendata għal 48 ġimgha, jew saż-żmien meta sar it-trapjant tal-fwied, liema minnhom sehh l-ewwel. Twettqet analiżi interim fuq 61 pazjent li rċivew sofosbuvir u ribavirin; il-maġgoranza tal-pazjenti kellhom ġenotip HCV 1, 44 pazjent kien CPT klassi A u 17-il pazjent kien CPT klassi B. Minn dawn il-61 pazjent, 44 pazjent kellhom trapjant tal-fwied wara sa 48 ġimgha ta' kura b'sofosbuvir u ribavirin; 41 kellhom HCV RNA < LLOQ fil-ħin tat-trapjant. Ir-rati ta' rispons virologiku tal-41 pazjent ttrapjantati b'HCV RNA < LLOQ huma deskritti f'Tabella 19. It-tul tas-sopprezzjoni virali qabel it-trapjant kien l-iktar fattur li jbassar għal pTVR f'dawk li kien HCV RNA < LLOQ fil-ħin tat-trapjant.

Tabella 19: Rispons virologiku wara t-trapjant f'pazjenti b'HCV RNA < LLOQ fil-ħin tat-trapjant tal-fwied

	Ġimgha 12 wara t-trapjant (pTVR) ^b
Rispons virologiku f'pazjenti li setgħu jiġi evalwati ^a	23/37 (62%)

- a. Pazjenti li setgħu jiġi evalwati huma definiti bhala dawk li jkunu laħqu l-punt ta' żmien spċifikat fil-ħin tal-analiżi interim.
b. pTVR (post transplant virologic response): rispons virologiku wara t-trapjant (HCV RNA < LLOQ 12-il ġimgha wara l-proċedura).

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

Pazjenti adulti li jirċievu trapjant tal-fwied - Studju 0126

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

Erbghin pazjent (33 b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 6 b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3 u 1 b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 4) gew irregistri, li 35 minnhom fil-passat ma' mexxewx fuq kura bbażata fuq interferon, u li 16 minnhom kellhom cirroži. 28 minn 40 (70%) pazjent kisbu SVR12: 22/33 (73%) b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 6/6 (100%) b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3, u 0/1 (0%) b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 4. Il-pazjenti kollha li kisbu SVR12, kisbu SVR24 u SVR48.

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

It-tabelli li ġejjin (Tabella 20 sa Tabella 23) jippreżentaw *data* minn studji ta' Faži 2 u Faži 3 rilevanti għad-dožaġġ biex jgħinu lit-tobba kliniči jiddeterminaw l-ahjar kors għal pazjenti individwali.

Tabella 20: Riżultati skont il-kors terapeutiku u t-tul tal-kura, paragun bejn l-istudji f'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1

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

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

- a. Għal pazjenti li rċivew kura fil-passat b'infezzjoni HCV ta' ġenotip 1, ma teżisti l-ebda data bil-kombinazzjoni ta' sofosbuvir, peginterferon alfa u ribavirin. Għandha tingħata konsiderazzjoni ghall-kura ta' dawn il-pazjenti, u li t-tul tat-terapija b'sofosbuvir, peginterferon alfa u ribavirin jista' potentzialment jiġi estiż għal aktar minn 12-il ġimħa u mhux aktar minn 24 ġimħa; speċjalment għal dawk is-sottogruppi li jkollhom fattur wieħed jew aktar storikament assoċċjat ma' rati iktar baxxi ta' rispons għal terapiji bbażati fuq interferon (l-ebda rispons fil-passat għal terapija b'peginterferon alfa u ribavirin, fibroži/cirroži avvanzata, konċentrazzjonijiet virali għoljin fil-linjal bażi, razza sewda, ġenotip IL28B mhux CC).
- b. Dawn huma studji esploratorji jew ta' Faži 2. Ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela, għax in-numri ta' individwi huma żgħar u r-rati ta' SVR jistgħu jiġi affettwati mill-ghażla tal-pazjenti.
- c. Sommarju tad-data miż-żewġ studji.

Tabella 21: Riżultati skont il-kors terapewtiku u t-tul tal-kura, paragun bejn l-istudji f'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2

Popolazzjoni ta' pazjenti (Numru/isem tal-istudju)	Kors/Tul	Sottogrupp	Rata ta' % ta' SVR12 (n/N)
Qatt ma rċivew kura fil-passat (FISSION)	SOF+RBV 12-il ġimgħa	Total	95% (69/73)
		L-ebda cirroži	97% (59/61)
		Čirroži	83% (10/12)
Intolleranti għal interferon, ineliġibbli jew ma ridux (POSITRON)	SOF+RBV 12-il ġimgħa	Total	93% (101/109)
		L-ebda cirroži	92% (85/92)
		Čirroži	94% (16/17)
Irċivew kura fil-passat (FUSION)	SOF+RBV 12-il ġimgħa	Total	82% (32/39)
		L-ebda cirroži	90% (26/29)
		Čirroži	60% (6/10)
Qatt ma rċivew kura fil-passat (VALENCE)	SOF+RBV 12-il ġimgħa	Total	97% (31/32)
		L-ebda cirroži	97% (29/30)
		Čirroži	100% (2/2)
Irċivew kura fil-passat (VALENCE)	SOF+RBV 12-il ġimgħa	Total	90% (37/41)
		L-ebda cirroži	91% (30/33)
		Čirroži	88% (7/8)
Irċivew kura fil-passat (FUSION)	SOF+RBV 16-il ġimgħa	Total	89% (31/35)
		L-ebda cirroži	92% (24/26)
		Čirroži	78% (7/9)
Qatt ma rċivew kura fil-passat koinfettati bl-HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12-il ġimgħa	Total	88% (23/26)
		L-ebda cirroži	88% (22/25)
		Čirroži	100% (1/1)
Irċivew trattament fil-passat koinfettati bl-HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 ġimgħa	Total ^a	93% (14/15)
		L-ebda cirroži ^a	92% (12/13)
		Čirroži ^a	100% (2/2)
Qatt ma rċivew kura fil-passat (ELECTRON ^b u PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgħa	Total ^c	96% (25/26)
Irċivew kura fil-passat (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgħa	Total	96% (22/23)
		L-ebda cirroži	100% (9/9)
		Čirroži	93% (13/14)

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

a. Din id-data hi preliminari.

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

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

Tabella 22: Riżultati skont il-kors terapewtiku u t-tul tal-kura, paragun bejn l-istudji f'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3

Popolazzjoni ta' pazjenti (Numru/isem tal-istudju)	Kors/Tul	Sottogrupp	Rata ta' % ta' SVR12 (n/N)
Qatt ma rċivew kura fil-passat (FISSION)	SOF+RBV 12-il ġimgħa	Total	56% (102/183)
		L-ebda cirroži	61% (89/145)
		Čirroži	34% (13/38)
Intolleranti għal interferon, ineliġibbli jew ma ridux (POSITRON)	SOF+RBV 12-il ġimgħa	Total	61% (60/98)
		L-ebda cirroži	68% (57/84)
		Čirroži	21% (3/14)
Irċivew kura fil-passat (FUSION)	SOF+RBV 12-il ġimgħa	Total	30% (19/64)
		L-ebda cirroži	37% (14/38)
		Čirroži	19% (5/26)
Irċivew kura fil-passat (FUSION)	SOF+RBV 16-il ġimgħa	Total	62% (39/63)
		L-ebda cirroži	63% (25/40)
		Čirroži	61% (14/23)
Qatt ma rċivew kura fil-passat (VALENCE)	SOF+RBV 24 ġimgħa	Total	93% (98/105)
		L-ebda cirroži	94% (86/92)
		Čirroži	92% (12/13)

Popolazzjoni ta' pazjenti (Numru/isem tal-istudju)	Kors/Tul	Sottogrupp	Rata ta' % ta' SVR12 (n/N)
Irċivew kura fil-passat (VALENCE)	SOF+RBV 24 ġimgħa	Total	77% (112/145)
		L-ebda cirroži	85% (85/100)
		Ċirroži	60% (27/45)
Qatt ma rċivew kura fil-passat koinfettati bl-HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12-il ġimgħa	Total	67% (28/42)
		L-ebda cirroži	67% (24/36)
		Ċirroži	67% (4/6)
Irċivew trattament fil-passat koinfettati bl-HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 ġimgħa	Total ^a	92% (12/13)
		L-ebda cirroži ^a	100% (8/8)
		Ċirroži ^a	80% (4/5)
Qatt ma rċivew kura fil-passat (ELECTRON ^b u PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgħa	Total ^c	97% (38/39)
Irċivew kura fil-passat (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12-il ġimgħa	Total	83% (20/24)
		L-ebda cirroži	83% (10/12)
		Ċirroži	83% (10/12)

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

- a. Din id-data hi preliminari.
- b. Dawn huma studji esploratorji jew ta' Fażi 2. Ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela, għax in-numri ta' individwi huma żgħar u r-rati ta' SVR jistgħu jiġu affettwati mill-ghażla tal-pazjenti. Fl-istudju ELECTRON (N = 11), it-tul tal-kura b'peginterferon alfa varja minn 4-12-il ġimgħa flimkien ma' sofosbuvir +ribavirin.
- c. Il-pazjenti kollha ma kinux cirrotti f'dawn iż-żewġ studji.

Tabella 23: Rizultati skont il-kors terapewtiku u t-tul tat-trattament, paragun bejn l-istudji f'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 4, 5 u 6

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

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Studju 0154 kien studju kliniku open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' 24 ġimgħa ta' trattament b'sofosbuvir f'kombinazzjoni ma' ribavirin f'20 pazjent infettati bl-HCV ta' ġenotip 1 jew 3 b'indeboliment sever tal-kliewi li ma kinux jeħtieġu dijalisi. Wara trattament b'sofosbuvir 200 mg jew 400 mg f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ir-rata SVR12 f'pazjenti b'ESRD kienet ta' 40% u 60%, rispettivament. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' 12-il ġimgħa ta' trattament b'ledipasvir/sofosbuvir fi 18-il pazjent infettat bl-HCV ta' ġenotip 1 b'indeboliment sever tal-kliewi li ma kinux jeħtieġu dijalisi gew studjati wkoll fi Studju 0154. Fil-linja bażi, żewġ pazjenti kellhom cirroži u l-eGFR medja kienet ta' 24.9 mL/min (medda: 9.0-39.6). SVR12 inkiseb f'100% (18/18) tal-pazjenti trattati b'ledipasvir/sofosbuvir.

Studju 4063 kien studju open-label li evalwa kombinazzjoni ta' doża fissa ta' sofosbuvir u ledipasvir f'95 pazjent b'infezzjoni tal-HCV u b'ESRD li kienu jeħtieġu dijalisi. Ir-rata ta' SVR kienet ta' 93% (42/45), 100% (31/31), u 79% (15/19), rispettivament. Mis-seba' pazjenti li ma kisbux SVR12, hadd minnhom ma kelli falliment viroloġiku jew irkadar.

Studju 4062 kien studju open-label li evalwa kombinazzjoni ta' doża fissa ta' sofosbuvir u velpatasvir f'59 pazjent infettat bl-HCV u b'ESRD li kienu jeħtieġu dijalisi. Ir-rata ta' SVR kienet ta' 95% (56/59); mit-tliet pazjenti li ma kisbux SVR12, pazjent wieħed lesta t-trattament b'sofosbuvir flimkien ma' velpatasvir u rkada.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' sofosbuvir f'pazjenti infettati bl-HCV minn età ta' 3 snin 'il fuq għiet evalwata fi prova klinika open-label ta' Fażi 2 li rregistrat 106 pazjenti bl-infezzjoni kronika bl-HCV ta' ġenotip 2

(n = 31) jew ġenotip 3 (n = 75). Pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 jew 3 fil-prova ġew ittrattati b'sofosbuvir ma' ribavirin għal 12 jew 24 ġimgħa, rispettivament.

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

Sofosbuvir gie evalwat fi 52 pazjent minn età ta' 12 sa < 18-il sena bl-infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 (n = 13) jew ġenotip 3 (n = 39). L-età medjana kienet ta' 15-il sena (medda: 12 sa 17); 40% tal-pazjenti kien bni; 90% kien Bojod, 4% kien Suwed, u 2% kien Asjatiċi; 4% kien Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-piż medju kien ta' 60.4 kg (medda: 29.6 sa 75.6 kg); 17% kien rċivew trattament fil-passat; 65% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja baži ta' 800,000 IU/mL jew aktar; u l-ebda pazjent ma kellew ċirrozi magħrufa. Il-maġgoranza tal-pazjenti (69%) kien ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali.

Ir-rata globali ta' SVR12 kienet ta' 98% (100% [13/13] f'pazjenti b'ġenotip 2 u 97% [38/39]) f'pazjenti b'ġenotip 3. L-ebda pazjent ma kellew insuffiċjenza virologika jew rikaduta meta kien fuq it-trattament; pazjent wieħed bl-infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 3 kiseb SVR4 iżda ma reġax lura ghall-vista SVR12.

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

Sofosbuvir gie evalwat f'41 pazjent minn età ta' 6 sa < 12-il sena b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 (n = 13), jew ġenotip 3 (n = 28). L-età medjana kienet ta' 9 snin (medda: 6 sa 11); 73% tal-pazjenti kien bni; 71% kien Bojod u 20% kien Asjatiċi; 15% kien Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-piż medju kien ta' 33.7 kg (medda: 15.1 sa 80.0 kg); 98% qatt ma kien rċivew trattament fil-passat; 46% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja baži ta' 800,000 IU/mL jew aktar; u l-ebda pazjent ma kellew ċirrozi magħrufa. Il-maġgoranza tal-pazjenti (98%) kien ġew infettati permezz ta' trażmissjoni vertikali.

Ir-rata ta' SVR12 kienet ta' 100% (100% [13/13] f'pazjenti b'ġenotip 2 u 100% [28/28] f'pazjenti b'ġenotip 3). L-ebda pazjent ma kellew insuffiċjenza virologika jew rikaduta meta kien fuq it-trattament.

Pazjenti minn età ta' 3 sa <6 Snin:

Sofosbuvir gie evalwat fi 13-il pazjent minn età ta' 3 sa < 6 snin b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 2 (n = 5) jew ġenotip 3 (n = 8). L-età medjana kienet ta' 4 snin (medda: 3 sa 5); 77% tal-pazjenti kien bni; 69% kien Bojod, 8% kien Suwed, u 8% kien Asjatiċi; 8% kien Ispaniċi/mill-Amerika Latina; il-piż medju kien ta' 16.8 kg (medda: 13.0 sa 19.2 kg); 100% qatt ma kien rċivew trattament fil-passat; 23% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja baži ta' 800,000 IU/mL jew aktar; u l-ebda pazjent ma kellew ċirrozi magħrufa. Il-maġgoranza tal-pazjenti (85%) kien ġew infettati permezz ta' trażmissjoni vertikali.

Ir-rata globali ta' SVR12 kienet ta' 92% (80% [4/5] f'pazjenti b'ġenotip 2 u 100% [8/8] f'pazjenti b'ġenotip 3). L-ebda pazjent ma kellew insuffiċjenza virologika jew rikaduta meta kien fuq it-trattament; pazjent wieħed bl-HCV ta' ġenotip 2 waqqaf it-trattament tal-istudju b'mod prematur wara tlett ijiem minħabba toghma mhux normali tal-mediciċina u ma reġax lura ghall-Ġimħa 12 ta' wara t-trattament.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Sofosbuvir hu prodroga nucleotide li tiġi mmetabolizzata b'mod estensiv. Il-metabolit attiv jiġi ffurmat f'epatoċċi u muhuwiex osservat fil-plażma. Il-metabolit predominant (> 90%), GS-331007, hu inattiv. Jiġi ffurmat permezz ta' passaġġi sekwenzjali u paralleli għall-formazzjoni tal-metabolit attiv.

Assorbiment

Il-proprietajiet farmakokinetici ta' sofosbuvir u tal-metabolit predominant li jiċċirkola GS-331007 ġew evalwati f'individwi adulti f'saħħithom u f'pazjenti bl-epatite Ċ-kronika. Wara l-ghoti orali, sofosbuvir gie assorbi malajr u l-ogħla koncentrazzjoni fil-plażma ġiet osservata ~0.5-2 sifha wara d-doża, irrispettivament mil-livell tad-doża. L-ogħla koncentrazzjoni ta' GS-331007 fil-plażma ġiet

osservata bejn sagħtejn sa 4 sigħat wara d-doża. Ibażat fuq analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotipi 1 sa 6 (n = 986), l-AUC₀₋₂₄ fl-istat fiss għal sofosbuvir u GS-331007 kien ta' 1,010 ng•h/mL u 7,200 ng•h/mL, rispettivament. Meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom (n = 284), l-AUC₀₋₂₄ ta' sofosbuvir u GS-331007 kienet 57% oħħla u 39% aktar baxxi, rispettivament f'pazjenti infettati bl-HCV.

Effetti tal-ikel

Fir-rigward tal-kundizzjonijiet fl-istat sajjem, l-ghoti ta' doża waħda ta' sofosbuvir ma' ikla standardizzata b'ammont għoli ta' xaham naqqas ir-rata tal-assorbiment ta' sofosbuvir. Il-grad ta' assorbiment ta' sofosbuvir żidied b'madwar 1.8 drabi, bi ftit effett fuq l-ogħla konċentrazzjoni. L-esponenti għal GS-331007 ma nbidix fil-preżenza ta' ikla b'ħafna xaham.

Distribuzzjoni

Sofosbuvir muhuwiex substrat għal trasportaturi tal-assorbiment tal-fwied, organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 jew 1B3, u organic cation transporter (OCT) 1. Filwaqt li jkun suġġett għal tnixxija tubulari attiva, GS-331007 muhuwiex substrat għal trasportaturi tal-kliewi li jinkludu organic anion transporter (OAT) 1 jew 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP jew MATE1. Sofosbuvir u GS-331007 mhumiex inibituri tat-trasportaturi tal-mediċina ta' P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 u OCT1. GS-331007 muhuwiex inibituri ta' OAT1, OCT2, u MATE1.

Sofosbuvir jeħel b'rata ta' madwar 85% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem (*data ex vivo*) u t-twaħħil hu indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-mediċini fuq il-medda ta' 1 µg/mL sa 20 µg/mL. It-twaħħil ta' GS-331007 mal-proteina kien minimu fil-plażma umana. Wara doża waħda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir f'individwi f'saħħithom, il-proporzjon tad-demm mal-plażma ta' radjuattivitàa ¹⁴C kien ta' madwar 0.7.

Bijotrasformazzjoni

Sofosbuvir jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied biex jifforma n-nucleoside analog triphosphate farmakologikament attiv GS-461203. Il-passaġġ ta' attivazzjoni metabolika jinvolvi idrolizi sekwenzjali tal-carboxyl ester moiety katalizzata minn cathepsin umana A (CatA) jew carboxylesterase 1 (CES1) u phosphoramidate cleavage minn histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) segwita minn fosforilazzjoni mill-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 effiċċienti u li hu nieqes minn attività kontra HCV *in vitro*. Sofosbuvir u GS-331007 mhumiex substrati jew inibituri ta' UGT1A1 jew enzimi ta' CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2D6.

Wara doża waħda orali ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir, sofosbuvir u GS-331007 kienu jammontaw għal madwar 4% u > 90% tal-esponenti sistemiku tal-materjal relataż mal-mediċina (it-total tal-AUC molekulari aġġustat għall-piż ta' sofosbuvir u l-metaboliti tiegħu), rispettivament.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir, il-medja tal-irkupru totali tad-doża kienet aktar 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% ġiet irkuprata bħala sofosbuvir. Din id-data tindika li t-tnejħiha mill-kliewi hi l-passaġġ ewljeni tat-tnejħiha għal GS-331007 b'parti kbira li kienet imnixxija b'mod attiv. Il-medjan tal-half-lives terminali ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 kien ta' 0.4 u 27 siegħa rispettivament.

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet specjali

Sess u razza

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

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HCV uriet li fil-medda ta' età (19 sa 75 sena) analizzata, l-età ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq l-esponimenti għal sofosbuvir u GS-331007. L-istudji kliniči ta' sofosbuvir kienu jinkludu 65 pazjent li kellhom 65 sena jew aktar. Irrati ta' respons osservati għal pazjenti li kellhom aktar minn 65 sena kienu simili għal dawk ta' pazjenti iż-ġegħi fil-gruppi kollha ta' trattament.

Indeboliment tal-kliewi

Sommarju tal-effett ta' gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi (RI - renal impairment) fuq l-esponimenti għal sofosbuvir u GS-331007 meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi, kif deskrift fit-test hawn taħt, huwa pprovdut fit-Tabella 24.

Tabella 24: Effett ta' gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi fuq esponimenti (AUC) għal sofosbuvir u GS-331007 meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi

	Individwi Negattivi għal HCV					Individwi Infettati bl-HCV	
	RI Hafif (eGFR ≥ 50 u ≤ 80 mL/min / 1.73m ²)	RI Moderat (eGFR ≥ 30 u ≤ 50 mL/min / 1.73m ²)	RI Sever (eGFR ≤ 30 mL/ min/ 1.73m ²)	ESRD Li Jeħtieġu Dijalisi	Mogħtija Doža Siegħha Qabel id-Dijalisi	RI Sever (eGFR ≤ 30 mL/ min/ 1.73m ²)	ESRD Li Jeħtieġu 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↑	~7 darbiet↑	21 darba↑

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir ġiet studjata f'pazjenti adulti li kienu negattivi għall-HCV, b'indeboliment 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) tal-kliewi u pazjenti b'ESRD li kienu jeħtieġu emodijalisi wara doža waħda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, meta mqabbla ma' pazjenti adulti b'funzjoni normali tal-kliewi (eGFR > 80 mL/min/1.73 m²). GS-331007 jitneħha b'mod efficjenti permezz ta' emodijalisi b'koefficjent ta' estrazzjoni ta' madwar 53%. Wara doža waħda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, emodijalisi ta' 4 sighħat neħħiet 18% tad-doža ta' sofosbuvir mogħtija.

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

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir, u GS-331007 ġiet studjata f'pazjenti adulti infettati bl-HCV b'ESRD li kienu jeħtieġu dijalisi ttrattati b'ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) għal 8, 12, jew 24 ġimgħa jew b'sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) għal 12-il ġimgħa, u mqabbla ma' pazjenti mingħajr

indeboliment tal-kliewi fil-provi ta' Faži 2/3 b'ledipasvir/sofosbuvir u sofosbuvir/velpatasvir (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponenti għal sofosbuvir u GS-331007 f' pazjenti pedjatriċi minn età ta' 3 snin 'il fuq kienu simili għal dawk fl-adulti mill-istudji ta' Faži 2/3 wara l-ghoti ta' sofosbuvir.

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir u GS-331007 ma ġietx determinata f' pazjenti pedjatriċi b'età ta' < 3 snin (ara sezzjoni 4.2).

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

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

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

Fi studji tossikologiċi dwar doži ripetuti fil-firien u fil-klieb, doži għoljin ta' taħlita dijastereomerika 1:1 ikkawżaw 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 minħabba l-attività għolja ta' esterase; madankollu, l-esponiment għall-metabolit maġġuri GS-331007 fid-doża avversa kien 29 darba (fil-firien) u 123 darba (fil-klieb) ogħla mill-esponiment kliniku f'doża ta' 400 mg ta' sofosbuvir. L-ebda sejbiet fil-fwied jew fil-qalb ma ġew osservati fi studji dwar tosſicità kronika f'esponenti 9 darbiet (fil-firien) u 27 darba (fil-klieb) ogħla mill-esponiment kliniku.

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

Studji dwar il-karċinoġenicità fil-ġrieden u l-firien ma jindikaw l-ebda potenzjal karċinoġeniku 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 30 darba (fil-ġrieden) u 15-il darba (fil-firien) ogħla 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 irrappurtati. Fi studji fil-fniek, l-esponiment għal sofosbuvir kien ta' 9 darbiet tal-esponiment kliniku mistenni. Fi studji fil-firien, l-esponiment għal sofosbuvir ma setax jiġi ddeterminat iż-żda l-marġni tal-esponiment ibbażati fuq il-metabolit maġġuri uman kieni bejn 8 u 28 darba ogħla 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 ireddgħu.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-Qalba tal-Granijiet

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Crocarmellose sodium
Hydroxypropyl cellulose
Colloidal anhydrous silica
Sodium stearyl fumarate

Kisja tar-rita

Hypromellose
Macrogol 400
Amino methacrylate copolymer
Talc
Stearic acid
Sodium lauryl sulfate
Colloidal anhydrous silica

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Sovaldi granijiet orali, 150 mg u 200 mg, jiġu fi qratas li jikkonsistu minn rita tal-polyester/aluminium/polyethylene f'kartun. Kull kartuna fiha 28 qartas.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitħolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/13/894/004
EU/1/13/894/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Jannar 2014
Data tal-aħħar tiġid: 17 ta' Settembru 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi 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 medicinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

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

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

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

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbûl ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbûl 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 minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintla haq għan importanti (farmakovigilanza 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 MEDIĆINALI

Sovaldi 400 mg pilloli miksija b'rita
sofosbuvir

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

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

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sovaldi 400 mg pilloli miksijsa 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 MEDIĆINALI

Sovaldi 200 mg pilloli miksija b'rita
sofosbuvir

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

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

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

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

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

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

EU/1/13/894/003 28 pillola miksijsa b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sovaldi 200 mg pilloli miksijsa 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 MEDIĆINALI

Sovaldi 150 mg granijiet miksija f'qartas
sofosbuvir

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

Kull qartas ta' granijiet miksija fih 150 mg ta' sofosbuvir.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

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

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

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

EU/1/13/894/004 28 qartas

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sovaldi 150 mg granijiet miksija 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 MEDIĆINALI**

Sovaldi 150 mg granijiet miksija f'qartas
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 MEDIĆINALI

Sovaldi 200 mg granijiet miksija f'qartas
sofosbuvir

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

Kull qartas ta' granijiet miksija fih 200 mg ta' sofosbuvir.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

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

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

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

EU/1/13/894/005 [28 qartas]

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sovaldi 200 mg granijiet miksija 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 MEDIĆINALI

Sovaldi 200 mg granijiet miksija f'qartas
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' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

**Sovaldi 400 mg pilloli mikṣija b'rita
Sovaldi 200 mg pilloli mikṣija b'rita**
sofosaluvir

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

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

F'dan il-fuljett:

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

Jekk Sovaldi nghata lit-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġgbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett tapplika għat-tifel/tifla tiegħek (f'dan il-każ jekk jogħġgbok aqra "t-tifel/tifla tiegħek" minnflokk "inti").

1. X'inhu Sovaldi u għalxiex jintuża

Sovaldi fih is-sustanza attiva sofosaluvir li tingħata biex tittratta infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ fl-adulti u fit-tfal minn età ta' 3 snin 'il fuq.

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

Sovaldi dejjem jittieħed ma' mediċini oħrajn biex jittratta l-epatite Ċ. Mhux se jaħdem waħdu. Jittieħed b'mod komuni ma':

- Ribavirin (pazjenti tfal u adulti), jew
- Peginterferon alfa u ribavirin (pazjenti adulti)

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Sovaldi

Tiħux Sovaldi

- Jekk inti allergiku għal sofosaluvir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett).
- **Jekk bħalissa qed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:**
 - **Rifampicin** (antibiotiku li jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkuloži);
 - **St. John's wort** (mediċina li ġejja mill-ħnejjex li tintuża għall-kura tad-dipressjoni);

- **Carbamazepine, phenobarbital u phenytoin** (medicini li jintużaw għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet).

→ Jekk xi waħda minn dawn il-kondizzjonijiet tapplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Sovaldi dejjem jittieħed ma' medicini oħrajn biex jittratta l-epatite Ċ (ara sezzjoni 1 hawn fuq). Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina jekk inti:

- qed tieħu, jew hadt f'dawn l-aħħar ftit xhur, il-medicina amiodarone biex tittratta rata ta' taħbit tal-qalb irregolari, peress li dan jista' jwassal għal tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb tiegħek li jkun ta' periklu għall-hajja. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra trattamenti differenti jekk tkun hadt din il-medicina. Jekk ikun meħtieġ trattament b'Sovaldi, jista' jkollok bżonn ta' monitoraġġ addizzjonali tal-qalb;
- għandek problemi oħrajn tal-fwied minbarra l-epatite Ċ, eż. jekk qed tistenna trapjant tal-fwied;
- bħalissa għandek infejjonji jew kellek infejjonji precedingenti bil-virus tal-epatite B, minħabba li t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib;
- għandek id-dijabete. Tista' tkun teħtieġ monitoraġġ aktar mill-qrib tal-livell ta' glukożju fid-demm tiegħek u/jew aġġustament tal-medikazzjoni għad-dijabete tiegħek wara li tibda tieħu Sovaldi. Xi pazjenti bid-dijabete esperjenzaw livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (ipogliċemja) wara li bdew kura b'medicini bħal Sovaldi.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk bħalissa qed tieħu, jew fl-aħħar xhur hadt, 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;
- qtugħi ta' nifs jew aggravar ta' qtugħi ta' nifs eżistenti;
- uġiġi fis-sider;
- sturdament;
- palpitazzjonijiet;
- ikun se jħossok hażin jew hażżeen hażin.

Testijiet tad-demm

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

- Jiddeċiedi liema medicini oħrajn għandek tieħu flimkien ma' Sovaldi u għal kemm żmien għandek teħodhom;
- Jikkonferma li l-kura tkun ħadmet u li inti ma jkunx fadallek virus tal-epatite Ċ.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt l-etià ta' 3 snin. L-użu ta' Sovaldi fit-tfal taħt l-etià ta' 3 snin għadu ma ġieq studjat.

Medicini oħra u Sovaldi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadet dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

Warfarin u medicini oħra simili msejħha antagonisti tal-vitamina K jintużaw biex iraqqu d-demm. It-tabib jaf ikun jeħtieg 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 medicini oħra (eż. medicini użati biex irażżu s-sistema immuni tiegħek, ecc.). Wara li tibda Sovaldi, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jimmonitorja mill-qrib dawn il-medicini l-oħra li qed tieħu u jagħmel aġġustamenti.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar it-teħid ta' Sovaldi jekk qed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:

- Oxcarbazepine (mediċina li tintuża għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
- Modafinil (mediċina għall-kura ta' persuni b'narkolessija biex tgħinhom jibqgħu mqajmin);
- Rifapentine (mediċina użata biex tittratta infezzjonijiet, inkluža t-tuberkuloži).

Dan minħabba li jistgħu jagħmlu Sovaldi jaħdem inqas tajjeb.

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

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

Jekk m'intix cert dwar liema mediċini jistgħu jittieħdu ma' Sovaldi, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Tqala u kontraċċejżjoni

It-tqala trid tīgħi evitata minħabba l-użu ta' Sovaldi flimkien ma' ribavirin. Hu importanti ħafna li inti taqra s-sejjjoni "Tqala" fil-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin b'attenzjoni kbira. Ribavirin jista' jagħmel ħafna īxsara lil tarbija mhux imwielda. Għalhekk, għandhom jittieħdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali jekk hemm kwalunkwe ċans li sseħħ tqala.

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

Treddiġ

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Meta hadu Sovaldi flimkien ma' mediċini oħrajn għal kura ta' infezzjoni ta' epatite Ċ, il-pazjenti rrappurtaw għejja, sturdament, vista mċajpra u tnaqqis fl-attenzjoni. Jekk thossok ghajji, stordut, ikollok vista mċajpra jew tnaqqis fl-attenzjoni wara li tieħu Sovaldi, m'għandekx tagħmel attivitat jiet bħal issuq, tirkeb rota jew thaddem magni.

Sovaldi fih sodium

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

3. Kif għandek tieħu Sovaldi

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

Sovaldi għandu jittieħed skont il-parir tat-tabib tiegħek. Id-doża rakkomandata ta' Sovaldi **fl-adulti hija ta' pillola waħda (400 mg) darba kuljum** mal-ikel. It-tabib tiegħek se jgħidlek għal kemm zmien għandek tieħu Sovaldi.

Id-doża rakkomandata ta' Sovaldi **fit-tfal minn età ta' 3 snin 'il fuq hija bbażata fuq il-piż. Hu Sovaldi mal-ikel, skont il-parir tat-tabib tiegħek.**

Ibla' l-pillola jew il-pilloli shah. Tomghodx, tħaffix u taqsamx il-pillola għax għandha toghma morra ħafna. Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk ikollok problemi biex tibla' l-pilloli.

Sovaldi għandu dejjem jittieħed flimkien ma' prodotti medicinali oħrajn għall-użu kontra l-epatite Ċ skont il-parir tat-tabib tiegħek.

Jekk tirremetti **inqas minn sagħtejn** wara li tieħu Sovaldi, hu doża oħra. Jekk tirremetti **aktar minn sagħtejn** wara li tieħu Sovaldi, m'hemmx bżonn li tieħu doża oħra qabel ma jasal il-ħin għad-doża skedata normali tiegħek.

Problemi tal-kliewi

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-kliewi jew jekk qiegħed fuq dijalisi tal-kliewi.

Jekk tieħu Sovaldi aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Sovaldi

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

Jekk tinsa tieħu doża:

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

Tiqafx tieħu Sovaldi

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-mediċini l-ahjar čans biex jikkuraw l-infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Meta qed tieħu Sovaldi flimkien ma' amiodarone (mediċina użata minħabba problemi tal-qalb), jista' jkollok wieħed jew aktar mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- taħbi tal-qalb bil-mod jew irregolari jew problemi fir-ritmu tal-qalb
 - qtugħi ta' nifs jew il-qtugħi ta' nifs li digħi għandek imur għall-agħar
- Għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispiżjar tiegħek jekk waqt it-terapija tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

Meta tieħu Sovaldi ma' ribavirin jew kemm peginterferon alfa kif ukoll ribavirin, jista' jkollok wieħed jew aktar mill-effetti sekondarji t'hawn taħt:

Effetti sekondarji komuni ħafna

(*jistgħu jaftettaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni*)

- deni, tertir ta' bard, sintomi bħal tal-influwenza
- dijarea, thossok imdardar, tirremetti
- diffikultà biex torqod (nuqqas ta' rqad)
- thossok ghajjen u irritabbli

- uġiġħ ta' ras
- raxx, hakk fil-ġilda
- telf ta' aptit, nuqqas ta' aptit
- thossox stordut
- uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi
- qtugħ ta' nifs, sogħla

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- għadd baxx taċ-ċelluli tad-demm ħomor (anemija); is-sinjali jistgħu jinkludu li thossox għajji, uġiġħ ta' ras, qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżercizzju
- għadd baxx ta' ġelluli tad-demm bojod (newtropenja); is-sinjali jistgħu jinkludu li jkollok iktar infel-żonijiet mis-soltu, li jinkludu deni u tertir ta' bard, uġiġħ fil-għixnejn jew ul-ċeri fil-ħalq
- għadd baxx ta' plejtlits fid-demm
- tibdil fil-fwied tiegħek (kif muri minn żieda fl-ammonti ta' sustanza msejħha bilirubina fid-demm)

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettaww sa 1 minn kull 10 persuni)

- tibdil fil-burdata, thossox imdejjaq, thossox ansjuż u thossox aġitat
- vista mċajpra
- uġiġħ ta' ras qawwi (emigranja), telf tal-memorja, telf tal-konċentrazzjoni
- telf ta' piż
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżercizzju
- skonfort fiż-żaqeq, stitikezza, halq xott, indigestjoni, rifluss tal-aċidu
- telf ta' xagħar u x-xagħar jeħfief
- ġilda xotta
- uġiġħ fid-dahar, spażmi fil-muskoli
- uġiġħ fis-sider, thossox dgħajnejf
- tiehu riħ (nażofaringite)

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

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

- raxx sever u mifrux bi tqaxxir tal-ġilda li jista' jkun akkumpanjat minn deni, sintomi bħal tal-influwenza, infafet fil-ħalq, fl-ġħajnejn u/jew fil-ġenitali (sindrom ta' Stevens-Johnson).

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendici V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediciċina.

5. Kif taħżeen Sovaldi

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Sovaldi

- **Is-sustanza attiva hi** sofosbuvir. Kull pillola mikṣija b’rita fiha 400 mg ta’ sofosbuvir jew 200 mg ta’ sofosbuvir.

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

Qalba tal-pillola:

Mannitol, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.

Kisja tar-rita:

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

Kif jidher Sovaldi u l-kontenut tal-pakkett

Sovaldi 400 mg pilloli mikṣija b’rita huma pilloli sofor, b’forma ta’ kapsula, imnaqqxa b’“GSI” fuq naħha waħda u “7977” fuq in-naħha l-oħra. Il-pillola hija twila madwar 20 mm u wiesgħa madwar 9 mm.

Sovaldi 200 mg pilloli mikṣija b’rita huma pilloli mikṣija b’rita sofor, b’forma ovali, imnaqqxa b’“GSI” fuq naħha waħda u “200” fuq in-naħha l-oħra. Il-pillola hija twila madwar 15-il mm u wiesgħa madwar 8 mm.

Kull flixkun ta’ Sovaldi 400 mg pilloli mikṣija b’rita fih desikkant tas-silica gel (sustanza li tnixxef) li jrid jinżamm ġol-flixkun biex jgħin ħalli jipprotegi l-pilloli tiegħek. Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f’qartas jew kontenitur separat u m’għandux jinbeli’.

Huma disponibbli d-daqsiġiet tal-pakketti li ġejjin:

- kartun ta’ barra li fihom flixkun wieħed ta’ 28 pillola mikṣija b’rita għall-pilloli mikṣija b’rita ta’ 400 mg u 200 mg
- u 84 (3 fliexken ta’ 28) pillola mikṣija b’rita għall-pilloli mikṣija b’rita ta’ 400 mg biss. Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq fil-pajjiż tiegħek.

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-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur 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

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

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

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

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

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς M.EPIE.
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 825999

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 M.EPIE.
Τηλ: + 30 210 8930 100

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

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

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

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

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-aħħar f'

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

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Sovaldi 150 mg granijiet miksija f'qartas
Sovaldi 200 mg granijiet miksija f'qartas
sofosbuvir

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

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

F'dan il-fuljett:

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

Jekk Sovaldi nghata lit-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġgbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett tapplika għat-tifel/tifla tiegħek (f'dan il-każ jekk jogħġgbok aqra "t-tifel/tifla tiegħek" minnflokk "inti").

1. X'inhu Sovaldi u għalxiex jintuża

Sovaldi granijiet fih is-sustanza attiva sofosbuvir li tingħata f'formulazzjoni ta' granijiet biex tittratta infezzjoni bil-virus tal-epatite. Či fl-adulti u fit-tfal minn età ta' 3 snin 'il fuq.

Epatite ġi infezzjoni tal-fwied ikkawżata minn virus. Din il-mediċina taħdem billi tnaqqas l-ammont ta' virus tal-epatite. Či fil-għisem tiegħek u tneħħi l-virus mid-demm tiegħek fuq perjodu ta' żmien.

Sovaldi dejjem jittieħed ma' mediċini oħrajn biex jittratta l-epatite. Mhux se jaħdem waħdu. Jittieħed b'mod komuni ma':

- Ribavirin (pazjenti tfal u adulti), jew
- Peginterferon alfa u ribavirin (pazjenti adulti)

Hu importanti ħafna li inti taqra wkoll il-fuljetti għall-mediċini l-oħrajn li inti tkun se tieħu ma' Sovaldi. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar il-mediċini tiegħek, jekk jogħġgbok staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Sovaldi

Tiħux Sovaldi

- jekk inti allergiku għal sofosbuvir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett).
- **Jekk bħalissa qed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:**
 - **Rifampicin** (antibiotiku li jintuża għat-qtawha għad-disejja, li jinkludu t-tuberkuloži);
 - **St. John's wort** (mediċina li ġejja mill-hxejjex li tintuża għad-disejja t-tad-dipressjoni);

- **Carbamazepine, phenobarbital u phenytoin** (medicini li jintużaw għat-trattament ta' epilessija u ghall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet).

→ Jekk xi waħda minn dawn il-kondizzjonijiet tapplika għalik, għid lit-tabib tiegħek immedjata.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Sovaldi dejjem jittieħed ma' medicini oħrajn biex jittratta l-epatite Ċ (ara sezzjoni 1 hawn fuq).

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina jekk inti:

- Qed tieħu, jew ħadt f'dawn l-ahħar fit-xur, il-medicina amiodarone biex tittratta rata ta' taħbit tal-qalb irregolari, peress li dan jista' jwassal għal tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb tiegħek li jkun ta' periklu għall-ħajja. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra trattamenti differenti jekk tkun ħad din il-medicina. Jekk ikun meħtieġ trattament b'Sovaldi, jista' jkollok bżonn ta' monitoraġġ addizzjonali tal-qalb;
- għandek problemi oħrajn tal-fwied minbarra l-epatite Ċ, eż. jekk qed tistenna trapjant tal-fwied;
- bħalissa għandek infelżzjoni jew kellek infelżzjoni precedingenti bil-virus tal-epatite B, minħabba li t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib;
- għandek id-dījabete. Tista' tkun teħtieġ monitoraġġ aktar mill-qrib tal-livelli ta' glucose fid-demm tiegħek u/jew aġġustament tal-medikazzjoni għad-dījabete tiegħek wara li tibda tieħu Sovaldi. Xi pajxenti bid-dījabete esperjenzaw livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (ipogliċemija) wara li bdew kura b'medicini bħal Sovaldi.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk bħalissa qed tieħu, jew fl-ahħar xhur ħad, 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;
- qtugħi ta' nifs jew aggravar ta' qtugħi ta' nifs eżistenti;
- uġiġi fis-sider;
- sturdament;
- palpitazzjonijiet;
- ikun se jħossok hażin jew hażżeen hażin.

Testijiet tad-demm

It-tabib tiegħek se jittestja d-demm tiegħek qabel, matul u wara t-trattament tiegħek b'Sovaldi. Dan isir biex it-tabib tiegħek ikun jista':

- Jiddeċiedi liema medicini oħrajn għandek tieħu flimkien ma' Sovaldi u għal kemm żmien għandek teħodhom;
- Jikkonferma li l-kura tkun ħadmet u li inti ma jkunx fadallek virus tal-epatite Ċ.

Tfal

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt l-etià ta' 3 snin. L-użu ta' Sovaldi fit-tfal taħt l-etià ta' 3 snin għadu ma ġiex studjat.

Medicini oħra u Sovaldi

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħad, dan l-ahħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

Warfarin u medicini oħra simili msejħha antagonisti tal-vitamina K jintużaw biex iraqqu d-demm. It-tabib tiegħek jaf ikun jeħtieġ iż-żid 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 medicini oħra (eż. medicini użati biex irażżu s-sistema immuni, eċċ.). It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jimmonitorja mill-qrib dawn il-medicini oħrajn li inti tkun qed tieħu u jagħmel aġġustamenti wara li tibda Sovaldi.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar it-teħid ta' Sovaldi jekk qed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:

- Oxcarbazepine (mediċina li tintuża għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
- Modafinil (mediċina għat-trattament ta' persuni b'narkolessija biex tgħinek tibqa' mqajjem).
- Rifapentine (mediċina użata biex tittratta infezzjonijiet, inkluža t-tuberkuloži).

Dan minħabba li jistgħu jagħmlu Sovaldi jaħdem inqas tajjeb.

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

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

Jekk m'intix cert dwar liema mediċini jistgħu jittieħdu ma' Sovaldi, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Tqala u kontraċċejjoni

It-tqala trid tīgħi evitata minħabba l-użu ta' Sovaldi flimkien ma' ribavirin. Hu importanti ħafna li inti taqra s-sejjjoni "Tqala" fil-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin b'attenzjoni kbira. Ribavirin jista' jagħmel ħafna īxsara lil tarbija mhux imwielda. Għalhekk, għandhom jittieħdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali jekk hemm kwalunkwe ċans li sseħħ tqala.

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

Treddiġ

Treddax matul it-trattament b'Sovaldi. Mhuwiex magħruf jekk sofosbu vir, is-sustanza attiva ta' Sovaldi, jgħaddix fil-ħalib tas-sider uman.

Sewqan u thaddim ta' magni

Meta hadu Sovaldi flimkien ma' mediċini oħrajn għal kura ta' infezzjoni ta' epatite Ċ, il-pazjenti rrappurtaw għejja, sturdament, vista mċajpra u tnaqqis fl-attenzjoni. Jekk thossok ghajji, stordut, ikollok vista mċajpra jew tnaqqis fl-attenzjoni wara li tieħu Sovaldi, m'għandekx tagħmel attivitat jiet bħal issuq, tirkeb rota jew thaddem magni.

Sovaldi granijiet fih lactose

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

Sovaldi granijiet fih sodium

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

3. Kif għandek tieħu Sovaldi

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

Doża rakkomandata

Sovaldi għandu jittieħed skont il-parir tat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jgħidlek għal kemm żmien għandek tieħu Sovaldi u kemm-il qartas għandek tieħu.

Id-doža rakkodata hija **l-kontenut kollu tal-qartas jew tal-qratas, meħud(a) darba kuljum** ftit hin qabel l-ikel, ftit hin wara l-ikel, jew mal-ikel.

Biex tkun tista' tibla' l-granijiet orali Sovaldi b'mod aktar faċli, tista' tuża ikel jew ilma kif spjegat hawn taħt. Inkella, Sovaldi jista' jinbela' mingħajr ikel jew ilma.

Sovaldi għandu dejjem jittieħed flimkien ma' prodotti medicinali oħra jnġi għall-użu kontra l-epatite Ċ skont il-parir tat-tabib tiegħek.

L-ghoti tal-granijiet Sovaldi mal-ikel biex ikunu jistgħu jinbelgħu b'mod aktar faċli:

1. Żomm il-qartas bil-linja fejn taqta' tkun fin-naħha ta' fuq
2. Hawwad il-qartas bil-mod biex jinżel il-kontenut
3. Iftah il-qartas billi timxi mal-linja fejn taqta', jew uža mqass biex taqta' mal-linja
4. Itfa' bil-galbu l-kontenut kollu tal-qartas fuq mgharfa waħda jew aktar ta' ikel artab mhux aċiduż bħal, xropp taċ-ċikkulata, patata maxx jew ġelat f'temperatura tal-kamra jew f'temperatura aktar baxxa.
5. Ara li ma jifdalx granijiet fil-qartas
6. Hu l-granijiet kollha fi żmien 30 minuta li tkun ħallathom bil-mod mal-ikel
7. Ibla' l-kombinazzjoni ta' ikel u granijiet mingħajr ma tomgħod biex tevita toghħma morra. Ara li jittiekel l-ikel kollu.

L-ghoti tal-granijiet Sovaldi mingħajr ikel jew ilma jew mal-ilma biex ikunu jistgħu jinbelgħu b'mod aktar faċli:

1. Żomm il-qartas bil-linja fejn taqta' tkun fin-naħha ta' fuq
2. Hawwad il-qartas bil-mod biex jinżel il-kontenut
3. Iftah il-qartas billi timxi mal-linja fejn taqta', jew uža mqass biex taqta' mal-linja
4. Il-granijiet jistgħu jittieħdu direttament fil-ħalq u jinbelgħu mingħajr ma jintmagħħu biex tiġi evitata toghħma morra jew ma' jew mingħajr likwidni mhux aċidużi bħall-ilma. **Tużax** meraq tal-frott, pereżempju tuffieħ, cranberry, gheneb, larinġ, ananas peress li dawn huma aċidużi u m'għandhomx jintużaw.
5. Ara li ma jifdalx granijiet fil-qartas
6. Ibla' l-granijiet kollha.

Jekk tirremetti **inqas minn sagħtejn** wara li tieħu Sovaldi, hu qartas/qratas oħra. Jekk tirremetti **aktar minn sagħtejn** wara li tieħu Sovaldi, m'hemmx bżonn li tieħu doža oħra qabel ma jasal il-ħin għad-doža skedata normali tiegħek.

Problemi tal-kliewi

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-kliewi jew jekk qiegħed fuq dijalisi tal-kliewi.

Jekk tieħu Sovaldi aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu aktar mid-doža rakkodata, għandek tikkuntattja immedjatamente lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment ta' emergenza għal parir. Żomm il-kartuna tal-qartas miegħek ħalli tkun tista' tiddeskrivi faċilment dak li ħad.

Jekk tinsa tieħu Sovaldi

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

Jekk tinsa tieħu doža:

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

Tiqafx tieħu Sovaldi

M'għandekx tieqaf tieħu din il-mediċina ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Hu importanti ħafna li inti ttemm il-kors shiħi ta' kura biex tagħti l-mediċini l-aħjar čans biex jikkuraw l-infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Meta qed tieħu Sovaldi flimkien ma' amiodarone (mediċina użata minħabba problemi tal-qalb), jista' jkollok wieħed jew aktar mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- taħbi tal-qalb bil-mod jew irregolari jew problemi fir-ritmu tal-qalb
 - qtugħi ta' nifs jew aggravar ta' xi qtugħi ta' nifs li inti digħi għandek
- Għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispiżjar tiegħek jekk waqt it-terapija tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

Meta tieħu Sovaldi ma' ribavirin jew kemm peginterferon alfa kif ukoll ribavirin, jista' jkollok wieħed jew aktar mill-effetti sekondarji t'hawn taħt:

Effetti sekondarji komuni ħafna

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

- deni, tertir ta' bard, sintomi bħal tal-influwenza
- dijarea, thossock imdardar, tirremetti
- diffikultà biex torqod (nuqqas ta' rqad)
- thossock ghajjen u irritabbi
- uġiġi ta' ras
- raxx, ħakk fil-ġilda
- telf ta' aptit, nuqqas ta' aptit
- thossock stordut
- uġiġi fil-muskoli, uġiġi fil-ġogji
- qtugħi ta' nifs, sogħla

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- għadd baxx taċ-ċelluli tad-demm ħomor (anemija); is-sinjalji jistgħu jinkludu li thossock ghajjen, uġiġi ta' ras, qtugħi ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju
- għadd baxx ta' ċelluli tad-demm bojod (newtropenja); is-sinjalji jistgħu jinkludu li jkollok iktar infezzjonijiet mis-soltu, li jinkludu deni u tertir ta' bard, uġiġi fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq
- għadd baxx ta' plejtlits fid-demm
- bidliet fil-fwied tiegħek (kif muri minn żieda fl-ammonti ta' sustanza msejħha bilirubina fid-demm)

Effetti sekondarji komuni

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

- tibdil fil-burdata, thossock imdejjaq, thossock ansjuż u thossock aġitat
- vista mċajpra
- uġiġi ta' ras qawwi (emigranja), telf tal-memorja, telf tal-konċentrazzjoni
- telf ta' piż
- qtugħi ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju
- skonfort fiż-żaqqa, stitikezza, halq xott, indigestjoni, rifluss tal-acidu
- telf ta' xagħar u x-xagħar jeħfief
- ġilda xotta
- uġiġi fid-dahar, spażmi fil-muskoli

- uġiġħ fis-sider, thossok dghajjef
- tieħu riħ (nażofaringite)

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

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

- raxx sever u mifrux bi tqaxxir tal-ġilda li jista' jkun akkumpanjat minn deni, sintomi bħal tal-influwenza, infafet fil-ħalq, fl-ġħajnejn u/jew fil-ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson).

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar 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 mniżżla f'Appendici V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen Sovaldi

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

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Sovaldi

Is-sustanza attiva hi sofosbuvir.

- **Sovaldi 150 mg granijiet miksijin f'qartas** fi 150 mg ta' sofosbuvir.
- **Sovaldi 200 mg granijiet miksijin f'qartas** fi 200 mg ta' sofosbuvir.
- **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma** lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate, hypromellose, macrogol 400, amino methacrylate copolymer, talc, stearic acid, sodium lauryl sulfate.

Kif jidher Sovaldi u l-kontenut tal-pakkett

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

Huwa disponibbli d-daqs tal-pakkett li ġej:

- kartuna ta' barra li fiha 28 qartas.

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-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

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