

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

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

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

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

Pożoloġija

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

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

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

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

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

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

Doża maqbuża

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

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-Rata ta' Filtrazzjoni Glomerulari [eGFR - estimated Glomerular Filtration Rate] < 30 mL/min/1.73 m²) u b'mard tal-kliewi li jinsab fl-aħħar stadju (ESRD - end stage renal disease) li jkunu jeħtieġu l-emodijalisi. Vosevi ma giex studjat f'pazjenti b'ESRD li jkunu jeħtieġu dijalisi. Vosevi jista' jintuża f'dawn il-pazjenti mingħajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjoni 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibilgħu l-pillola shiħa/il-pilloli shaħ mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Minħabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li l-pillola miksija b'rita ma tintmagħadx u ma titfarrakx.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

L-użu fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija tal-glikoproteina P (P-gp) u/jew indutturi qawwija taċ-ċitokrom P450 (CYP) (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin u St. John's wort) (ara sezzjoni 4.5).

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

L-użu fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali li fihom ethinylestradiol bħal kontraċettivi orali kkombinati jew ċrieki vaġinali kontraċettivi jew garzi li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Bradikardija severa u mblokkar tal-qalb (heart block)

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

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

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

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

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

Infezzjoni b'HCV/HBV fl-istess ħin

M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' Vosevi f'pazjenti b'infezzjoni fl-istess ħin b'HCV/virus tal-epatite B (HBV). Każijiet ta' riattivazzjoni tal-HBV, xi wħud minnhom fatali, ġew irrappurtati matul jew wara t-trattament b'DAAs. L-iskrinjar għal HBV għandu jitwettaq fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament. Pazjenti infettati bl-HCV/HBV fl-istess ħin jinsabu f'riskju għal riattivazzjoni ta' HBV, u-għalhekk għandhom jiġu sorveljati u ġestiti skont il-linji gwida kliniċi attwali.

Indeboliment tal-kliewi

Data dwar is-sigurtà hija limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR - estimated glomerular filtration rate] < 30 mL/min/1.73 m²) u b'ESRD li jkunu jehtiegu l-emodjalisi. Vosevi jista' jintuza f'dawn il-pazjenti minghajr aġġustament fid-doża meta ma jkunx hemm disponibbli għażliet oħra ta' trattament rilevanti (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

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

Pazjenti bi trapjant tal-fwied

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

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

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

L-użu ma' inibituri qawwija ta' OATP1B

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

L-użu ma' ċerti korsijiet antiretrovirali tal-HIV

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

Użu f'pazjenti bid-dijabete

Pazjenti bid-dijabete jistgħu jesperjenzaw kontroll aħjar tal-glukożju, li potenzjalment jirriżulta f'ipoglicemija sintomatika, wara li jinbeda t-trattament għall-HCV DAA. Il-livelli tal-glukożju ta' pazjenti bid-dijabete li jibdeu terapija DAA għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, b'mod partikolari fl-ewwel tliet xhur, u t-trattament għad-dijabete tagħhom għandu jiġi modifikat meta jkun mehtieg. It-

tabib responsabbli għat-trattament għad-dijabete tal-pazjent għandu jiġi infurmat meta tinbeda t-terapija DAA.

Eċċipjenti

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

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

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

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

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Il-potenzjal li Vosevi jaffettwa prodotti mediċinali ohrajn

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

Il-potenzjal li prodotti mediċinali ohrajn jaffettwaw Vosevi

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

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

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

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

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

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

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Pazjenti ttrattati b'antagonisti tal-vitamina K

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

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

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

Pazjenti ttrattati bi prodotti mediċinali li fihom ethinylestradiol

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

Interazzjonijiet bejn Vosevi u prodotti mediċinali oħrajn

It-Tabella 2 tipprovdi elenku ta' interazzjonijiet klinikament sinifikanti tal-prodott mediċinali li huma stabbiliti jew potenzjali (fejn 90% intervall ta' kunfidenza [CI - confidence interval] tal-proporzjon tal-geometric least-squares mean [GLSM] kien fil-medda ta' “↔”, estenda aktar “↑”, jew estenda inqas “↓” mill-limiti determinati minn qabel tal-interazzjoni). L-interazzjonijiet tal-prodott mediċinali deskritti huma bbażati fuq studji mwettqa b'sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, il-komponenti tiegħu (sofosbuvir, velpatasvir, u/jew voxilaprevir), jew huma interazzjonijiet imbassra tal-prodott mediċinali li jistgħu jseħhu b'Vosevi. It-tabella ma tinkludix kollox.

Tabella 2: Interazzjonijiet bejn Vosevi u prodotti mediċinali oħrajn

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

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Antagonisti tar-riċetturi H₂</i>					
Famotidine (40 mg doża waħda) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg doża waħda) ^c Famotidine mogħti fl-istess hin ma' Vosevi Cimetidine ^d Nizatidine ^d Ranitidine ^d (Żieda fil-pH gastriku tnaqqas is-solubilità ta' velpatasvir)	<i>Osservati:</i> Sofosbuvir	↔	↔		Antagonisti tar-riċetturi H ₂ jistgħu jingħataw fl-istess hin ma' jew f'ħinijiet differenti minn dawk ta' Vosevi f' doża li ma taqbiżx doži komparabbli ma' famotidine 40 mg darbtejn kuljum.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Famotidine (40 mg doża waħda) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg doża waħda) ^c Famotidine iddożat 12-il siegħa qabel Vosevi (Żieda fil-pH gastriku tnaqqas is-solubilità ta' velpatasvir)	<i>Osservati:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Inibituri tal-pompa tal-protoni</i>					
Omeprazole (20 mg darba kuljum) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg doża waħda) ^c Omeprazole iddożat sagħtejn qabel Vosevi Lansoprazole ^d Rabeprazole ^d Pantoprazole ^d Esomeprazole ^d (Żieda fil-pH gastriku tnaqqas is-solubilità ta' velpatasvir)	<i>Osservati:</i> Sofosbuvir	↓ 0.77 (0.65, 0.91)	↓ 0.73 (0.67, 0.79)		Inibituri tal-pompa tal-protoni jistgħu jingħataw ma' Vosevi f' doża li ma taqbiżx doži komparabbli ma' omeprazole 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0.43 (0.38, 0.49)	↓ 0.46 (0.41, 0.52)		
	Voxilaprevir	↓ 0.76 (0.69, 0.85)	↔		
Omeprazole (20 mg darba kuljum) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg doża waħda) ^c Omeprazole iddożat 4 sigħat wara Vosevi (Żieda fil-pH gastriku tnaqqas is-solubilità ta' velpatasvir)	<i>Osservati:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.49 (0.43, 0.55)	↓ 0.49 (0.43, 0.55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
ANTIARRITMIĊI					
Amiodarone	L-effett fuq il-koncentrazzjonijiet ta' amiodarone, voxilaprevir, velpatasvir, u sofosbuvir mhuwiex magħruf.				L-ghoti flimkien ta' amiodarone ma' kors li fih sofosbuvir jista' jwassal għal bradikardija sintomatika serja. Uża biss jekk ma tkun disponibbli ebda alternattiva oħra. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib jekk dan il-prodott mediċinali jingħata ma' Vosevi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
Digoxin	L-interazzjoni giet studjata biss b' velpatasvir. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				L-ghoti flimkien ta' Vosevi ma' digoxin jista' jżid il-koncentrazzjoni ta' digoxin. Jehtieg li jkun hemm kawtela u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-koncentrazzjoni terapewtika ta' digoxin.
Digoxin (0.25 mg doża waħda) ^c + velpatasvir (100 mg doża waħda) (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-effett fuq l-esponiment għal velpatasvir ma giex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Velpatasvir				
	<i>Osservata:</i> Digoxin	↑ 1.88 (1.71, 2.08)	↑ 1.34 (1.13, 1.60)		

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIKOAGULANTI					
Dabigatran etexilate (75 mg doża waħda) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg doża waħda) + voxilaprevir (100 mg doża waħda) ^f (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-effett fuq il-koncentrazzjonijiet ta' sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir ma' giex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>Osservata:</i> Dabigatran				Vosevi hu kontraindikata ma' dabigatran etexilate (ara sezzjoni 4.3).
		↑ 2.87 (2.61, 3.15)	↑ 2.61 (2.41, 2.82)		
Edoxaban (Inibizzjoni ta' OATP1B1)	L-interazzjoni ma' giex studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Edoxaban (metabolit attiv) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				L-ghoti flimkien ta' Vosevi ma' edoxaban mhuwiex irrakkomandat. F'każ li l-użu ta' inibitur dirett ta' Xa jitqies necessarju, jistgħu jitqiesu apixaban jew rivaroxaban.
Antagonisti tal-vitamina K (Il-funzjoni tal-fwied tinbidel waqt it-trattament b'Vosevi).	L-interazzjoni ma' giex studjata.				Huwa irrakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR meta Vosevi jingħata flimkien mal-antagonisti kollha tal-vitamina K.
MEDIĊINI ANTIKONVULŻIVI					
Phenytoin Phenobarbital (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma' giex studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi hu kontraindikata ma' phenobarbital u phenytoin (ara sezzjoni 4.3).
Carbamazepine (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma' giex studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir <i>Osservata:</i> Sofosbuvir				Vosevi hu kontraindikata ma' carbamazepine (ara sezzjoni 4.3).
		↓ 0.52 (0.43, 0.62)	↓ 0.52 (0.46, 0.59)		
ANTIFUNGALI					
Ketoconazole (Inibizzjoni ta' P-gp u CYP3A)	L-interazzjoni giet studjata biss b'velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Vosevi jew ketoconazole.
Ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum) + velpatasvir (100 mg doża waħda) ^f Itraconazole ^d Posaconazole ^d Isavuconazole ^d (Inibizzjoni ta' P-gp u CYP3A)	L-effett fuq l-esponiment għal ketoconazole ma' giex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Ketoconazole <i>Osservata:</i> Velpatasvir				
		↑ 1.29 (1.02, 1.64)	↑ 1.71 (1.35, 2.18)		

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Voriconazole (Inibizzjoni ta' CYP3A)	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'voxilaprevir. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Vosevi jew voriconazole.
Voriconazole (200 mg darbtejn kuljum) + voxilaprevir (100 mg doża waħda) ^f	<i>Osservata:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1.84 (1.66, 2.03)		
ANTIMIKOBATTERIĊI					
Rifampicin (doża waħda) (Inibizzjoni ta' OATP1B)	L-interazzjoni ġiet studjata biss b'velpatasvir u voxilaprevir. <i>Mistennija:</i> ↔ Rifampicin ↔ Sofosbuvir				Vosevi hu kontraindikata ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.3).
Rifampicin (600 mg doża waħda) + velpatasvir (100 mg doża waħda) ^f	<i>Osservati:</i> Velpatasvir	↑ 1.28 (1.05, 1.56)	↑ 1.46 (1.17, 1.83)		
Rifampicin (600 mg doża waħda) + voxilaprevir (100 mg doża waħda) ^f	Voxilaprevir	↑ 11.10 (8.23, 14.98)	↑ 7.91 (6.20, 10.09)		
Rifampicin (doża multipla) (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-effett fuq l-esponiment għal rifampicin ma ġiex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Rifampicin				
Rifampicin (600 mg darba kuljum) + sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^f	<i>Osservati:</i> Sofosbuvir	↓ 0.23 (0.19, 0.29)	↓ 0.28 (0.24, 0.32)		
Rifampicin (600 mg darba kuljum) + velpatasvir (100 mg doża waħda) ^f	Velpatasvir	↓ 0.29 (0.23, 0.37)	↓ 0.18 (0.15, 0.22)		
Rifampicin (600 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg doża waħda) ^f	Voxilaprevir	↔	↓ 0.27 (0.23, 0.31)		

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifabutin (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir <i>Osservata:</i> Sofosbuvir				Vosevi hu kontraindikata ma' rifabutin (ara sezzjoni 4.3).
		↓ 0.64 (0.53, 0.77)	↓ 0.76 (0.63, 0.91)		
Rifapentine (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				L-ghoti flimkien ta' Vosevi ma' rifapentine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HIV: INIBITURI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE					
Tenofovir disoproxil fumarate (Inibizzjoni ta' P-gp)	Intwera li Vosevi jzid l-esponiment għal tenofovir (inibizzjoni ta' P-gp). Kien hemm żieda fl-esponiment għal tenofovir (AUC u C _{max}) ta' madwar 40% matul it-trattament b'Vosevi flimkien ma' darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. Pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil fumarate u Vosevi fl-istess waqt għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil fumarate. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodott li jkun fih tenofovir disoproxil fumarate għal rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).				
Efavirenz/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600/200/300 mg/darba kuljum) ^g + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{f, h} (Induzzjoni ta' CYPs)	L-interazzjoni giet studjata biss b'sofosbuvir/velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↓ Voxilaprevir <i>Osservati:</i>				L-ghoti flimkien ta' Vosevi ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
	Efavirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↑ 1.38 (1.14, 1.67)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0.53 (0.43, 0.64)	↓ 0.47 (0.39, 0.57)	↓ 0.43 (0.36, 0.52)	
Emtricitabine/rilpivirine/ tenofovir alafenamide (200/25/25 mg darba kuljum) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg darba kuljum) ^f	<i>Osservati:</i> Rilpivirine	↔	↔	↔	Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' Vosevi jew emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	

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

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HIV: INIBITURI TA' INTEGRASE					
Raltegravir (400 mg darbtejn kuljum) ^k + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg darba kuljum) ^j + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^{f, h}	L-interazzjoni giet studjata biss b'sofosbuvir/velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Voxilaprevir				Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vosevi, raltegravir jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	<i>Osservati:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0.79 (0.42, 1.48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate (150/150/200 mg/10 mg darba kuljum) ^l + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg darba kuljum) ^f (Inibizzjoni ta' OATP1B, P-gp/BCRP u CYP3A)	<i>Osservati:</i> Elvitegravir				Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vosevi jew elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate.
	Cobicistat	↔	↑ 1.50 (1.44, 1.58)	↑ 3.50 (3.01, 4.07)	
	Tenofovir	↓ 0.79 (0.68, 0.92)	↔		
	Sofosbuvir	↑ 1.27 (1.09, 1.48)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1.46 (1.30, 1.64)	
	Voxilaprevir	↑ 1.92 (1.63, 2.26)	↑ 2.71 (2.30, 3.19)	↑ 4.50 (3.68, 5.50)	
Dolutegravir (50 mg darba kuljum) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^h	L-interazzjoni giet studjata biss b'sofosbuvir/velpatasvir <i>Mistennija:</i> ↔ Voxilaprevir				Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vosevi jew dolutegravir.
	<i>Osservati:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
SUPPLIMENTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX					
St. John's wort (Induzzjoni ta' P-gp u CYPs)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi hu kontraindikata ma' St. John's wort (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/ Mekkanizmu possibbli ta' interazzjoni	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) ^{a,b}				Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Vosevi
	Attiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
INIBITURI TA' HMG-CoA REDUCTASE					
Atorvastatin	L-interazzjoni giet studjata biss b'sofosbuvir/ velpatasvir. <i>Mistennija:</i> ↔ Voxilaprevir				Atorvastatin jista' jingħata ma' Vosevi b'doża li ma taqbiżx atorvastatin 20 mg.
Atorvastatin (40 mg doża waħda) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg darba kuljum) ^f	<i>Osservata:</i> atorvastatin	↑ 1.7 (1.5, 1.9)	↑ 1.5 (1.5, 1.6)		
Rosuvastatin	L-effett fuq sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir ma gïex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi hu kontraindikat ma' rosuvastatin (ara sezzjoni 4.3).
Rosuvastatin (10 mg doża waħda) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg darba kuljum) ^f (Inibizzjoni ta' OATP1B u BCRP)	<i>Osservata:</i> Rosuvastatin	↑ 18.9 (16.2, 22.0)	↑ 7.4 (6.7, 8.2)		
Pravastatin	L-effett fuq sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir ma gïex studjat. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Pravastatin jista' jingħata ma' Vosevi f'doża li ma taqbiżx pravastatin 40 mg.
Pravastatin (40 mg doża waħda) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg darba kuljum) + voxilaprevir (100 mg darba kuljum) ^f (Inibizzjoni ta' OATP1B)	<i>Osservata:</i> Pravastatin	↑ 1.89 (1.53, 2.34)	↑ 2.16 (1.79, 2.60)		
Statins oħrajn (Inibizzjoni ta' OATP1B)	L-effett fuq fluvastatin, lovastatin, pitavastatin u simvastatin ma gïex studjat.				Interazzjonijiet ma' inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ma jistgħux jiġu esklużi. L-ghoti flimkien ma' Vosevi mhux rakkomandat.

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Sofosbuvir

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

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

Velpatasvir

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

Voxilaprevir

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

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

Treddiġh

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

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji kliniċi ta' Fażi 2 u 3, il-proporzjon ta' pazjenti li waqfu jiehdu t-trattament b'mod permanenti minhabba reazzjonijiet avversi kien ta' 0.1% għal pazjenti li ngħataw sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal 8 ġimgħat. Fl-istudji kliniċi piviali ta' Fażi 2 u 3 ma kien hemm l-ebda pazjent li ngħata sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal 12-il ġimgħa li waqaf jieħu t-trattament b'mod permanenti minhabba reazzjonijiet avversi.

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi identifikati b'Vosevi

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni ħafna	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni ħafna	dijarea, dardir
Komuni	uġiġh ta' żaqq, nuqqas ta' aptit, rimettar
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	
Komuni	raxx
Mhux komuni	anġjoedima ^a
<i>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Komuni	mijaġġa
Mhux komuni	spazmi fil-muskoli
<i>Investigazzjonijiet tal-laboratorju:</i>	
Komuni	żieda fil-bilirubina totali

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Arritmiji kardijaċi

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

Disturbi fil-ġilda

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

Anormalitajiet tal-laboratorju

Bilirubina totali

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'Vosevi. Jekk isseħh doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità. It-trattament ta' doża eċċessiva b'Vosevi jikkonsisti minn miżuri generali ta' sostenn li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif

ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. L-emodjalizi tista' tneħhi b' mod effiċjenti l-metabolit predominanti ta' sofosbuvir li jiċċirkola fid-dem, GS-331007, bi proporzjon ta' estrazzjoni (extraction ratio) ta' 53%. Mhuwiex probabbli li emodjalizi tirriżulta fi tneħħija sinifikanti ta' velpatasvir jew voxilaprevir minħabba li velpatasvir u voxilaprevir jintrabtu ħafna mal-proteini tal-plażma.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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

Attività antivirali

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

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

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

NA: Mhux disponibbli

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

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

c. *Data* minn strains differenti ta' replicons ta' NS5A ta' tul sħiħ jew replicons ta' NS5A kimeriċi li jgħorru ġeni ta' NS5A ta' tul sħiħ li fihom polimorfizmi ta' L31 jew M31.

d. *Data* minn replicon ta' NS5A kimeriku li jgħorr l-amino acidi 9-184 ta' NS5A.

- e. Linji ta' ċelluli stabbli li jesprimu replicons li jikkodifikaw għal Renilla luciferase.
 f. *Data* miksuba minn replicons transfettati temporanjament.

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

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

NA: Mhux disponibbli

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

Reżistenza

F'koltura ta' ċelluli

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

Għal velpatasvir fir-replicons tal-ġenotip 1-6, sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza magħżulin f'2 ġenotipi jew iktar kienu L31I/V u Y93H. Mutaġenesi diretta lejn is-sit ta' varjanti assoċjati mar-reżistenza (RAVs - resistance associated variants) għal NS5A wriet li sostituzzjonijiet li jagħtu tnaqqis ta' > 100 darba fis-suxxettibilità għal velpatasvir huma M28G, A92K u Y93H/N/R/W f'ġenotip 1a, A92K f'ġenotip 1b, C92T u Y93H/N f'ġenotip 2b, Y93H f'ġenotip 3, u L31V u P32A/L/Q/R f'ġenotip 6. L-ebda RAV individwali ttestjat f'ġenotipi 2a, 4a jew 5a ma ta tnaqqis ta' > 100 darba fis-suxxettibilità għal velpatasvir.

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

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

Reżistenza inkroċjata f'koltura ta' ċelluli

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

Fi studji kliniċi

Studji f'pazjenti adulti li rċievew DAA fil-passat

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

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

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

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

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

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

Studji f'pazjenti adulti li rċievew DAA fil-passat

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

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

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

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

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

Studju f'pazjenti adulti li qatt ma rċivew DAA fil-passat

Saru analizijiet biex jesploraw l-assocjazzjoni bejn RAVs f'NS3 u NS5A preezistenti fil-linja bażi u r-riżultat tat-trattament għal pazjenti li fil-passat ma kinux ġew ittrattati b'korsijiet ta' DAA u rċivew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal 8 ġimgħat f'POLARIS-2 u POLARIS-3. Dawn huma murija fit-Tabella 7.

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

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

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

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

Studju f'pazjenti pedjatriki

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

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) kienet evalwata f'erba' studji tal-Fażi 3 fl-adulti, żewġ studji f'pazjenti li rċivew DAA fil-passat u żewġ studji f'pazjenti li qatt ma rċivew DAA fil-passat, b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1 sa 6 minghajr ċirrozi

jew b'cirrozi kumpensata, kif muri fil-qosor fit-Tabella 8. Id-demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi għall-istudji kollha huma ddettaljati fit-Tabella 9.

Tabella 8: Studji mwettqa b'Vosevi

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

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

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

Dispożizzjoni tal-pazjent	Studji b'Pazjenti li rċievew DAA fil-passat		Studji b'Pazjenti li qatt ma rċievew DAA fil-passat	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Età (snin) medjana (medda)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Sess Maskili	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
<i>Razza</i>				
Suwed/Afro-Amerikani	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Bojod	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Ispaniċi/Latini	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
<i>Ġenotip</i>				
Ġenotip 1a	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
Ġenotip 1b	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
Ġenotip 2	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
Ġenotip 3	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)
Ġenotip 4	5% (22)	5.7% (19)	13% (120)	0

Dispożizzjoni tal-pazjent	Studji b'Pazjenti li rċievew DAA fil-passat		Studji b'Pazjenti li qatt ma rċievew DAA fil-passat	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Ġenotip 5	< 1% (1)	0	2% (18)	0
Ġenotip 6	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
RNA ta' HCV ≥ 800,000 IU/mL	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Ċirrozi kumpensata	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)
<i>Post</i>				
L-Istati Uniti	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
Mhux l-Istati Uniti	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

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

Studji kliniċi f'pazjenti li rċievew DAA fil-passat

Adulti li rċievew inibitur ta' NS5A fil-passat (POLARIS-1)

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

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

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

GT = ġenotip

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

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

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

c. Id-data farmakokinetika għal pazjent wiehed b'falliment viroloġiku waqt it-trattament kienet konsistenti ma' nuqqas ta' aderenza mat-trattament.

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

e. Oħrajn jinkludu pazjenti b'data nieqsa u dawk li waqfu jiehdu t-trattament qabel is-soppressjoni viroloġika.

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

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

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

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

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

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

c. Oħrajn jinkludu pazjenti b'*data* nieqsa u dawk li waqfu jiehdu t-trattament qabel is-soppressjoni viroloġika.

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

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

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

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

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

* 23% tal-pazjenti rreġistrati f'POLARIS-2 kienu rċivew trattament qabel b'kors ibbażat fuq interferon.

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

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

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

d. Oħrajn jinkludu pazjenti b'*data* nieqsa u dawk li waqfu jiehdu t-trattament qabel is-soppressjoni viroloġika.

It-trattament b'Vosevi għal 8 ġimghat f'POLARIS-2 ma weriex nuqqas ta' inferjorità għat-trattament b'sofosbuvir/velpatasvir għal 12-il ġimgha b'margni speċifikata minn qabel ta' -5%. Id-differenza f'SVR12 irriżultat minhabba rata iktar baxxa ta' rispons f'pazjenti b'infjezzjoni bil-ġenotip 1a u/jew ċirrozi. F'pazjenti bil-ġenotip 1a mingħajr ċirrozi ttrattati b'Vosevi għal 8 ġimghat, ir-riżultat kien influwenzat mill-fatturi li ġejjin fil-linja bażi: Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI – Body Mass Index) ta' $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, RAVs Q80K/L/R, IL28B mhux CC, RNA ta' HCV $\geq 800,000 \text{ IU/mL}$. L-SVR12 kien ta' 98% fost dawk b'zewġ fatturi jew inqas u 81% fost dawk bi tliet jew erba' fatturi. It-Tabella 13 tippreżenta l-SVR12 skont il-ġenotip tal-HCV skont l-istatus ta' ċirrozi għall-istudju POLARIS-2.

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

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

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

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

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

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

e. Oħrajn jinkludu pazjenti b'*data* nieqsa u dawk li waqfu jiehdu t-trattament qabel is-soppressjoni viroloġika.

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

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

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

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

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

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

b. Oħrajn jinkludu pazjenti b'*data* nieqsa u dawk li waqfu jiehdu t-trattament qabel is-soppressjoni viroloġika.

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

Vosevi għal 12-il ġimgħa ġie evalwat f' pazjenti li qabel kienu ttrattati b'kors li fih sofosbuvir/velpatasvir. Iż-żmien medjan għal trattament mill-ġdid kien ta' 414-il jum (firxa 198-1271). Mill-31 pazjent irregistrati, 74% (23/31) kienu rġiel, 81% (25/31) kienu bojod, 71% (22/31) kellhom indiċi tal-massa tal-ġisem fil-linja bażi ta' < 30 kg/m², 48% (15/31) kellhom ċirrozi kkompensata, 58% (18/31) kienu rċivew sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir qabel, u 42% (13/31) kienu rċivew sofosbuvir u velpatasvir qabel. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom infezzjoni ta' HCV ta' ġenotip 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) jew ġenotip 3 (26% (8/31)). Ir-rata globali ta' SVR12 kienet ta' 100% (31/31).

Anzjani

L-istudji kliniċi ta' Vosevi kienu jinkludu 189 pazjent li kellhom 65 sena jew aktar (17% tan-numru totali ta' pazjenti fl-istudji kliniċi tal-Fażi 2 u 3). Ir-rati ta' rispons osservati għal pazjenti li kellhom ≥ 65 sena kienu simili għal dawk ta' pazjenti li kellhom < 65 sena fil-gruppi kollha ta' trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Mill-21 pazjent ittrattati, l-età medjana kienet ta' 14-il sena (medda: 12-16); 62% tal-pazjenti kienu nisa, 76% kienu Bojod, 5% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi; 10% kienu Ispaniċi/mill-Amerika Latina. Il-piż medju kien ta' 54% (medda: 38-86 kg); l-indiċi tal-massa tal-ġisem medju kien ta' 20.5 kg/m² (medda: 17-32 kg/m²); u 52% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' ≥ 800,000 IU/mL. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b' HCV tal-ġenotip 1, 2, 3, u 4 kienu ta' 29%, 19%, 43%, u 10%; u l-ebda pazjent ma kellu ċirrozi magħrufa. Il-maġġoranza tal-pazjenti (76%) kienu ġew infettati permezz ta' trasmissjoni vertikali. B' mod globali, ir-rata ta' SVR12 kienet ta' 100%.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Sofosbuvir

Wara l-għoti mill-ħalq ta' Vosevi, sofosbuvir ġie assorbit malajr u l-ogħla konċentrazzjoni medjana fil-plażma ġiet osservata sagħtejn wara d-doża. L-ogħla konċentrazzjoni medjana ta' GS-331007 fil-plażma ġiet osservata 4 sigħat wara d-doża. Ibażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f' pazjenti infettati bl-HCV, il-medji tal-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} fl-istat fiss għal sofosbuvir (n = 1038) kienu 1665 ng•siegħa/mL u 678 ng/mL, rispettivament; il-medji tal-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} fl-istat fiss għal GS-331007 (n = 1593) kienu 12834 ng•siegħa/mL u 744 ng/mL, rispettivament. L-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' sofosbuvir u GS-331007 kienu simili f' individwi adulti f' saħħithom u f' pazjenti b' infezzjoni bl-HCV.

Velpatasvir

L-ogħla konċentrazzjonijiet medjani ta' velpatasvir ġew osservati 4 sigħat wara d-doża. Ibażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f' pazjenti infettati bl-HCV, il-medji tal-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} fl-istat fiss għal velpatasvir (n = 1595) kienu 4041 ng•siegħa/mL u 311 ng/mL, rispettivament. Meta mqabbla ma' pazjenti f' saħħithom (n = 137), l-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' velpatasvir kienu 41% aktar baxxi u 39% aktar baxxi, rispettivament, f' pazjenti infettati bl-HCV.

Voxilaprevir

L-ogħla konċentrazzjonijiet medjani ta' voxilaprevir ġew osservati 4 sigħat wara d-doża. Ibażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f' pazjenti infettati bl-HCV, il-medji tal-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} fl-istat fiss għal voxilaprevir (n = 1591) kienu 2577 ng•siegħa/mL u 192 ng/mL, rispettivament. Meta

mqabbla ma' pazjenti f' saħħithom (n = 63), l-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' voxilaprevir it-tnejn kienu 260% oghla f' pazjenti infettati bl-HCV.

Effetti tal-ikel

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

Distribuzzjoni

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

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

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

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

Eliminazzjoni

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

Il-medjan tal-half-lives terminali ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 wara l-għoti ta' Vosevi kien ta' 0.5 u 29 siegħa, rispettivament.

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

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Potenzjal għal interazzjonijiet bejn medicina u ohra *in vitro* għal sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

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

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

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

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

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Razza u sess tal-persuna

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Tabella 15: Effett ta' gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi fuq esponimenti (AUC) għal SOF, GS - 331007, velpatasvir u voxilaprevir imqabbla 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 Jehtiegu Dijalisi		RI Sever (eGFR <30 mL/ min/ 1.73m ²)	ESRD Li Jehtiegu Dijalisi
				Mogħtija Doża Siegħa Qabel id- Dijalisi	Mogħtija Doża Siegħa Wara d- Dijalisi		
Sofosbuvir	1.6 darbiet↑	2.1 darbiet↑	2.7 darbiet↑	1.3 darbiet↑	1.6 darbiet↑	~2 darbiet↑	1.8 darbiet↑
GS-331007	1.6 darbiet↑	1.9 darbiet↑	5.5 darbiet↑	≥ 10 darbiet↑	≥ 20 darba↑	~7 darbiet↑	18-il darba↑
Velpatasvir	-	-	1.5 darbiet↑	-	-	-	1.4 darbiet↑
Voxilaprevir	-	-	1.7 darbiet↑	-	-	-	-

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

F'pazjenti adulti infettati 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/sfosbuvir 90/400 mg (n=18) għal 12-il ġimgħa, il-farmakokinetika ta' sofosbuvir u GS-331007 kienet konsistenti ma' dik osservata f'pazjenti adulti negattivi għal HCV b'indeboliment sever tal-kliewi.

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

Barra minn hekk, il-farmakokinetika ta' voxilaprevir ġiet studjata b' doża waħda ta' 100 mg ta' voxilaprevir f' pazjenti adulti negattivi għal HCV b' indeboliment sever tal-kliewi (eGFR < 30 mL/min skont Cockcroft-Gault). Il-farmakokinetika ta' voxilaprevir ma ġietx studjata f' individwi b' ESRD li kienu jeħtieġu dijaliżi (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir, GS-331007, u velpatasvir ġiet studjata f' pazjenti infettati bl-HCV b' ESRD li kienu jeħtieġu dijaliżi ttrattati b' sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg darba kuljum għal 12-il ġimgħa, u mqabbla ma' pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliewi fl-istudji ta' Fażi 2/3 b' sofosbuvir/velpatasvir.

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

Piż tal-ġisem

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Sofosbuvir

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

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

Velpatasvir

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

Velpatasvir ma kienx karċinoġeniku fl-istudji dwar karċinoġeniċità li damu għaddejnin 26 ġimgħa fuq il-ġrieden transġeniċi u sentejn fuq il-firien b'esponimenti sa 67 darba u 5 darbiet oġhla mill-esponiment tal-bniedem, rispettivament.

Velpatasvir ma kellu ebda effett avvers fuq it-tgħammir u l-fertilità. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fl-istudji dwar it-tossiċità fl-iżvilupp li saru fuq il-ġurdien u l-far b' velpatasvir b'esponimenti tal-AUC bejn wieħed u ieħor 23 u 4 darbiet oġhla, rispettivament, mill-esponiment tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata. Madankollu, effett teratoġeniku possibbli ġie indikat fil-fniek, fejn żieda fil-malformazzjonijiet vixxerali totali ġiet osservata f'annimali esposti b'esponimenti tal-AUC li kienu sa 0.5 darbiet tal-esponiment tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Ir-rilevanza għall-bniedem ta' din is-sejba mhijiex magħrufa. Velpatasvir ma kellu l-ebda effett avvers fuq l-imġiba, ir-riproduzzjoni, jew l-iżvilupp tal-frieħ fl-istudju fuq l-iżvilupp tal-firien qabel u wara t-twelid b'esponimenti tal-AUC madwar 3 darbiet oġhla mill-esponiment tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata.

Voxilaprevir

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

Ma twettqux studji dwar il-karċinoġeniċità għal voxilaprevir.

Voxilaprevir ma kellu ebda effett avvers fuq it-tgħammir u l-fertilità. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fl-istudji dwar it-tossiċità fl-iżvilupp li saru fuq il-far u l-fenek b' voxilaprevir b'esponimenti tal-AUC bejn wieħed u ieħor 141 u 4 darbiet oġhla, rispettivament, mill-esponiment tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Voxilaprevir ma kellu l-ebda effett avvers fuq l-imġiba, ir-riproduzzjoni, jew l-iżvilupp tal-frieħ fl-istudju fuq l-iżvilupp tal-firien qabel u wara t-twelid b'esponimenti tal-AUC madwar 238 darba oġhla mill-esponiment tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

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

Kisja tar-rita

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Daqs tal-pakkett: kartuna ta' barra li fiha flixxun wiehed ta' 28 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

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

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

EU/1/17/1223/001

EU/1/17/1223/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Lulju 2017

Data tal-aħħar tiġdid: 29 ta' April 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/17/1223/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni. [Ippakkjar ta' barra biss]

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/17/1223/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

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

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

F'dan il-fuljett

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

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

1. X'inhu Vosevi u għalxiex jintuża

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vosevi

Tihux Vosevi

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

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

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

- **rosuvastatin** (medicina li tintuza biex tittratta l-kolesterol għoli fid-demm jew tnaqqas ir-riskju ta' ċerti avvenimenti kardjovaskulari);
- **dabigatran etexilate** (medicina li tintuza biex tipprevjeni tagħqid tad-demm);
- medicini li fihom **ethinylestradiol**, inklużi hafna kontraċettivi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek jekk int:

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

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

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

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

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

Testijiet tad-demmm

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Vosevi

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

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

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

- **rifampicin** u **rifabutin** (antibijotiċi li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulozi);
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (mediċina li ġejja mill-ħxejjex li tintuża għat-trattament tad-depressjoni);
- **carbamazepine**, **phenobarbital** u **phenytoin** (mediċini li jintużaw għat-trattament ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
- **rosuvastatin** (mediċina li tintuża biex tittratta l-kolesterol għoli fid-demmi jew tnaqqas ir-riskju ta' ċerti avvenimenti kardjovaskulari);
- **dabigatran etexilate** (mediċina li tintuża biex tipprevjeni tagħqid tad-demmi);
- mediċini li fihom **ethinylestradiol**, inklużi haġna kontraċettivi.

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

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

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

- **Ikseb parir mingħand tabib jew spizjar** jekk tiehu mediċini użati biex jittrattaw **ulċeri fl-istonku, hruq ta' stonku jew rifluss tal-aċidu** għax jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' velpatasvir fid-demmi tiegħek. Dawn il-mediċini jinkludu:
 - antaċidi (bħal aluminium/magnesium hydroxide jew calcium carbonate). Dawn għandhom jittieħdu tal-inqas 4 sigħat qabel jew 4 sigħat wara Vosevi;
 - inibituri tal-pompa tal-protoni (bħal omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole u esomeprazole). Jekk teħtieġ dozi għoljin ta' dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' minflok jagħtik mediċina differenti jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-mediċina li qed tiehu;
 - antagonisti tar-riċetturi H₂ (bħal famotidine, cimetidine, nizatidine jew ranitidine). Jekk teħtieġ dozi għoljin ta' dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' minflok jagħtik mediċina differenti jew inkella jista' jaġġusta d-doża tal-mediċina li qed tiehu.

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

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

Tqala, treddigh u fertilità

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

Tqala

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

Treddigh

Treddax matul it-trattament b'Vosevi. Ċerti sustanzi attivi ta' Vosevi jistgħu jgħaddu fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Vosevi fih lactose

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti intolleranti għal lactose jew intolleranti għal tipi ohra ta' zokkor. Vosevi fih lactose monohydrate. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Vosevi fih sodium

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

3. Kif għandek tieħu Vosevi

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

Doża rakkomandata

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

Hu Vosevi skont il-parir tat-tabib tiegħek.

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

Problemi fil-kliewi

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

Problemi fil-fwied

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

Jekk qed tieħu antacidu, ħudu tal-inqas 4 sigħat qabel jew tal-inqas 4 sigħat wara Vosevi.

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

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

Jekk tiehu Vosevi aktar milli suppost

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

Ikkuntattja immedjatement lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment ta' emergenza għal parir. Żomm il-flixxkun tal-pilloli miegħek ħalli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li ħadt.

Jekk tinsa tiehu Vosevi

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

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

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

Tiqafx tiehu Vosevi

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu serji

Waqfaf it-tehid ta' Vosevi u fittex għajnuna medika immedjatement jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

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

Effetti sekondarji oħra li jistghu jsehhu

Effetti sekondarji komuni hafna

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

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

Effetti sekundarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- uġiġħ fl-istonku
- nuqqas ta' aptit
- rimettar
- uġiġħ fil-muskoli (mijalgja)
- anormalità f' test tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied (bilirubina totali)
- raxx

Effetti sekundarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- spażmi fil-muskoli

Rappurtar tal-effetti sekundarji

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

5. Kif taħzen Vosevi

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vosevi

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

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma

Qalba tal-pillola:

Colloidal anhydrous silica, copovidone, croscarmellose sodium (E468) (ara sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett), lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett), magnesium stearate, microcrystalline cellulose (E460)

Kisja tar-rita:

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

Kif jidher Vosevi u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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