

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Harvoni 90 mg/400 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 156.8 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u 261 mikrogramma ta' sunset yellow FCF aluminium lake.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Harvoni hu indikat għall-kura ta' epatite C kronika (CHC - *chronic hepatitis C*) fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Harvoni hi ta' pillola wahda darba kuljum mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

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

Popolazzjoni ta' pazjenti*	Kura u tul
<i>Pazjenti b'CHC ta' ġenotip 1, 4, 5 jew 6</i>	
Pazjenti mingħajr ċirrozi	Harvoni għal 12-il ġimġha. - Harvoni għal 8 ġimġhat jistgħu jiġu kkunsidrati f'pazjenti infettati ta' ġenotip 1 li ma rċivewx kura fil-passat (ara sezzjoni 5.1, studju ION-3). - Harvoni + ribavirin għal 12-il ġimġha jew Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 24 ġimġha għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti li rċivew kura fil-passat mingħajr għażliet ta' kura sussegwenti mill-ġdid incerti (ara sezzjoni 4.4).
Pazjenti b'ċirrozi kumpensata	Harvoni + ribavirin għal 12-il ġimġha jew Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 24 ġimġha. - Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 12-il ġimġha jistgħu jiġu kkunsidrati għal pazjenti li huma kkunsidrati li huma f'riskju baxx ta' progressjoni tal-marda klinika u li jkollhom għażliet ta' kura sussegwenti mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).
Pazjenti wara li jkollhom trapjant tal-fwied mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kumpensata	Harvoni + ribavirin għal 12-il ġimġha (ara sezzjoni 5.1). - Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 12-il ġimġha (f'pazjenti mingħajr ċirrozi) jew 24 ġimġha (f'pazjenti b'ċirrozi) jistgħu jiġu kkunsidrati għal pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal, jew intolleranti għal ribavirin.
Pazjenti b'ċirrozi dikumpensata, irrispettivament mill-istat tat-trapjant	Harvoni + ribavirin għal 12-il ġimġha (ara sezzjoni 5.1). - Harvoni (mingħajr ribavirin) għal 24 ġimġha jista' jiġi kkunsidrat għal pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal, jew intolleranti għal ribavirin.
<i>Pazjenti b'CHC ta' ġenotip 3</i>	
Pazjenti b'ċirrozi kumpensata u/jew li ma rnexxewx b'kura fil-passat	Harvoni + ribavirin għal 24 ġimġha (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

* Tinkludi pazjenti ko-infettati bil-virus tal-immunodeficienza umana (HIV)

Meta jintuża flimkien ma' ribavirin, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin.

F'pazjenti mingħajr ċirrozi dikumpensata li jeħtieġu ż-żieda ta' ribavirin għall-kors ta' kura tagħhom (ara Tabella 1), id-doża ta' kuljum ta' ribavirin hi bbażata fuq il-piż (< 75 kg = 1,000 mg u ≥ 75 kg = 1,200 mg) u tingħata mill-halq f'zewġ doži maqsumin mal-ikel.

F'pazjenti b'ċirrozi dikumpensata ribavirin għandu jingħata b'doża tal-bidu ta' 600 mg mogħtija f'doża ta' kuljum maqsuma. Jekk id-doża tal-bidu tiġi ttollerata sewwa, id-doża tista' tiġi titrata 'l fuq sa massimu ta' 1,000-1,200 mg kuljum (1,000 mg għal pazjenti li jiżnu < 75 kg u 1,200 mg għal pazjenti li jiżnu ≥ 75 kg). Jekk id-doża tal-bidu mhijiex ittollerata sew, id-doża għandha titnaqqas kif indikat klinikament abbażi tal-livelli tal-emoglobina.

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

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

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

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

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

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

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibilghu il-pillola shiha bi jew mingħajr ikel. Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li l-pillola miksiya b'rita ma tintmagħadx jew ma titfarrakx (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Għoti flimkien ma' rosuvastatin (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ma' indutturi potenti ta' P-gp

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Attività speċifika tal-ġenotip

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

Id-dejta klinika biex tappoġġa l-użu ta' Harvoni f'pazjenti infettati bil-ġenotip 3 tal-HCV hija limitata (ara sezzjoni 5.1). L-effikaċja relattiva ta' kors ta' 12-il ġimgħa li jikkonsisti minn ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, imqabbel ma' kors ta' 24 ġimgħa ta' sofosbuvir + ribavirin ma ġietx investigata. Perjodu konservattiv ta' 24 ġimgħa ta' terapija hu rakkomandat fil-pazjenti kollha b'ġenotip 3 li hađu l-kura qabel u dawk b'ġenotip 3 li qatt ma rċievew kura fil-passat li għandhom ċirrozi (ara sezzjoni 4.2).

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

Bradikardija severa u mblokkar tal-qalb

Każijiet ta' bradikardija severa u mblokkar tal-qalb ġew osservati meta Harvoni jintuża ma' amiodarone konkomitanti ma' mediċini oħrajn li jbaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb jew mingħajrhom. Il-mekkanizmu mhux stabbilit.

L-użu konkomitanti ta' amiodarone kien limitat permezz tal-iżvilupp kliniku ta' sofosbuvir flimkien ma' antivirali li jaġixxu direttament (DAAs). Il-każijiet huma potenzjalment ta' theddida għall-hajja, għalhekk amiodarone għandu jintuża biss f'pazjenti li jiehdu Harvoni meta kuri antiaritmici alternattivi oħrajn ma jkunux ittollerati jew huma kontraindikati.

Jekk tinhass il-htieġa ta' użu konkomitanti ta' amiodarone, huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu ssorveljati mill-qrib meta jibdeu Harvoni. Il-pazjenti li huma identifikati bħala li għandhom riskju għoli ta' bradiaritmija, għandhom jiġu ssorveljati b'mod kontinwu għal 48 siegħa f'ambjent kliniku xieraq.

Minhabba l-half-life twila ta' amiodarone, għandu jitwettaq ukoll monitoraġġ xieraq għall-pazjenti li jkunu waqfqu amiodarone fl-aħħar ftit xhur u li ser jibdeu fuq Harvoni.

Il-pazjenti kollha li jirċievu Harvoni f'kombinazzjoni ma' amiodarone flimkien ma' mediċini oħrajn li jbaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb jew mingħajrhom għandhom jiġu avżati wkoll dwar is-sintomi ta' bradikardja u l-imblokkar tal-qalb u għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku b'mod urġenti jekk jesperjenzawhom.

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

F'pazjenti li ma rnexxew fuq kura b'ledipasvir/sofosbuvir, l-għażla ta' mutazzjonijiet ta' reżistenza għal NS5A li jnaqqsu sostanzjalment is-suxxettibilità għal ledipasvir hija osservata fil-maġġoranza tal-każijiet (ara sezzjoni 5.1). Dejta limitata tindika li dawn il-mutazzjonijiet NS5A ma jergħux lura għan-normal waqt segwitu fit-tul. Bħalissa m'hemmx dejta li tappoġġa l-effettività ta' kura mill-ġdid ta' pazjenti li ma rnexxew fuq ledipasvir/sofosbuvir b'kors sussegwenti li jkun fih inibitur ta' NS5A. Bl-istess mod, bħalissa m'hemmx dejta li tappoġġa l-effettività ta' inibituri tal-protease NS3/4A f'pazjenti li fil-passat ma rnexxew b'terapija li kienet tinkludi inibitur tal-protease NS3/4A. Għalhekk pazjenti bħal dawn jistgħu jkunu dipendenti fuq klassijiet oħra ta' mediċini għat-tneħħija ta' infezzjoni

b'HCV. Konsegwentement, għandha tingħata konsiderazzjoni għal kura aktar fit-tul lil pazjenti bi għazliet ta' kura sussegwenti mill-gdid inċerti.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Harvoni mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. Is-sigurtà ta' Harvoni ma għietx evalwata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (stima tar-rata tal-filtrazzjoni glomerulari [eGFR - estimated glomerular filtration rate] ta' $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) jew b'mard tal-kliewi li jinsab fl-aħħar stadju (ESRD - end stage renal disease) li jkunu jeħtieġu l-emodjalizi. Meta Harvoni jintuża flimkien ma' ribavirin, irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin għal pazjenti b'eliminazzjoni tal-kreatinina (CrCl) $< 50 \text{ mL/min}$ (ara sezzjoni 5.2).

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

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

L-użu ma' indutturi moderati ta' P-gp

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

L-użu ma' ċerti korsijiet antiretrovirali tal-HIV

Harvoni ntwerha li jżid l-esponiment għal tenofovir, speċjalment meta użat flimkien ma' kors tal-HIV li fih tenofovir disoproxil fumarate u enhancer farmakokinetiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate fl-ambjent ta' Harvoni u enhancer farmakokinetiku ma għietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-għoti flimkien ta' Harvoni 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 imsahħaħ (eż. atazanavir jew darunavir) għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li jirċievu Harvoni fl-istess hin ma' elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate jew ma' tenofovir disoproxil fumarate u inibitur tal-protease tal-HIV imsahħaħ għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, jew elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate għal rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ renali.

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Harvoni mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena, għax is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti s'issa f'din il-popolazzjoni.

Eċċipjenti

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

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

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

Potenzjal għal Harvoni li jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn

Ledipasvir huwa inibitur *in vitro* tat-trasportatur tal-mediċina P-gp u tal-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP – *breast cancer resistance protein*) u jista' jżid l-assorbiment mill-imsaren ta' sottotrati mogħtija fl-istess hin għal dawn it-trasportaturi. Dejta *in vitro* tindika li ledipasvir jista' jkun induttur dgħajef ta' enzimi li jimmetabolizzaw bħal CYP3A4, CYP2C u UGT1A1. Kompsti li huma sottotrati ta' dawn l-enzimi jista' jkollhom konċentrazzjonijiet fil-plażma mnaqqsa meta jingħataw flimkien ma' ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* ledipasvir jinibixxi CYP3A4 u UGT1A1 fl-imsaren. Prodotti mediċinali li għandhom medda terapewtika dejqa u li jiġu metabolizzati minn dawn l-isoenzimi għandhom jintużaw b'kawtela u jkunu mmonitorjati b'attenzjoni.

Potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw Harvoni

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

Prodotti mediċinali li huma indutturi potenti ta' P-gp (rifampicin, rifabutin, St. John's wort, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' ledipasvir u sofosbuvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' ledipasvir/sofosbuvir u għalhekk huma kontraindikati ma' Harvoni (ara sezzjoni 4.3). Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati ta' P-gp fl-imsaren (eż. oxcarbazepine) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' ledipasvir u sofosbuvir fil-plażma u jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Harvoni. L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali bħal dawn mhuwiex rakkomandat ma' Harvoni (ara sezzjoni 4.4). L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu P-gp u/jew BCRP jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' ledipasvir u sofosbuvir fil-plażma mingħajr ma jżid il-konċentrazzjoni ta' GS-331007 fil-plażma; Harvoni jista' jingħata flimkien ma' P-gp u/jew ma' inibituri ta' BCRP. Mhumiex mistennija interazzjonijiet tal-prodott mediċinali ma' ledipasvir/sofosbuvir li huma klinikament sinifikanti medjati minn enzimi CYP450 jew UGT1A1.

Pazjenti kkurati b'antagonisti tal-vitamina K

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

Interazzjonijiet bejn Harvoni u prodotti mediċinali oħrajn

It-Tabella 3 tipprovdi elenku ta' interazzjonijiet klinikament sinifikanti tal-prodott mediċinali li huma stabbiliti jew potenzjali (fejn 90% intervall ta' kunfidenza [CI - *confidence interval*] tal-proporzjon tal-*geometric least-squares mean* [GLSM] kien fil-medda ta' “↔”, estiża 'l fuq “↑”, jew estiża 'l isfel “↓” tal-limiti determinati minn qabel tal-ekwivalenza). L-interazzjonijiet tal-prodott mediċinali deskritti huma bbażati fuq studji mwettqa b'ledipasvir/sofosbuvir jew ledipasvir u sofosbuvir bħala sustanzi individwali, jew huma interazzjonijiet imbassra tal-prodott mediċinali li jistgħu jsehhu b'ledipasvir/sofosbuvir. It-tabella ma tinkludix kollox.

Tabella 3: Interazzjonijiet bejn Harvoni u prodotti mediċinali oħrajn

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
<i>AĠENTI LI JNAQQSU L-AĊIDI</i>		
		Is-solubilità ta' ledipasvir tonqos hekk kif il-pH jżied. Prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastriku huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' ledipasvir.
<i>Antaċidi</i>		
eż. Aluminium jew magnesium hydroxide; calcium carbonate	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Żieda fil-pH gastriku)	Huwa rakkomandat li l-ghoti ta' antaċidu u Harvoni jiġi separat b'4 sigħat.
<i>Antagonisti tar-riċetturi H₂</i>		
Famotidine (40 mg doża waħda)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^c / sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^{c, d} Famotidine iddożat fl-istess hin ma' Harvoni ^d Cimetidine ^e Nizatidine ^e Ranitidine ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.80 (0.69, 0.93) ↔ AUC 0.89 (0.76, 1.06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1.15 (0.88, 1.50) ↔ AUC 1.11 (1.00, 1.24) GS-331007 ↔ C _{max} 1.06 (0.97, 1.14) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.11) (Żieda fil-pH gastriku)	Antagonisti tar-riċetturi H ₂ jistgħu jingħataw fl-istess hin ma' jew f'ħinijiet differenti minn dawk ta' Harvoni f'doża li ma taqbiżx dozi komparabbli ma' famotidine 40 mg darbtejn kuljum.
Famotidine (40 mg doża waħda)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^c / sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^{c, d} Famotidine iddożat 12-il siegħa qabel Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.83 (0.69, 1.00) ↔ AUC 0.98 (0.80, 1.20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.00 (0.76, 1.32) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.10) GS-331007 ↔ C _{max} 1.13 (1.07, 1.20) ↔ AUC 1.06 (1.01, 1.12) (Żieda fil-pH gastriku)	
<i>Inibituri tal-pompa tal-protoni</i>		
Omeprazole (20 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^c / sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^c Omeprazole iddożat fl-istess hin ma' Harvoni Lansoprazole ^e Rabeprazole ^e Pantoprazole ^e Esomeprazole ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0.89 (0.61, 1.30) ↓ AUC 0.96 (0.66, 1.39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1.12 (0.88, 1.42) ↔ AUC 1.00 (0.80, 1.25) GS-331007 ↔ C _{max} 1.14 (1.01, 1.29) ↔ AUC 1.03 (0.96, 1.12) (Żieda fil-pH gastriku)	Dozi ta' inibituri tal-pompa tal-protoni komparabbli ma' omeprazole 20 mg jistgħu jingħataw fl-istess hin ma' Harvoni. Inibituri tal-pompa tal-protoni ma għandhomx jittiehdu qabel Harvoni.

Prodott mediċinali skont iż-zoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
<i>ANTIARRITMIĊI</i>		
Amiodarone	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Uża biss jekk ma tkun disponibbli ebda alternattiva oħra. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib jekk dan il-prodott mediċinali jingħata ma' Harvoni (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
Digoxin	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inibizzjoni ta' P-gp)	L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' digoxin jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' digoxin. Jehtieg li tingħata kawtela u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' digoxin meta jingħata fl-istess hin ma' Harvoni.
<i>ANTIKOAGULANTI</i>		
Dabigatran etexilate	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inibizzjoni ta' P-gp)	Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku, u li wiehed ifittex għal sinjali ta' fsada u anemija, meta dabigatran etexilate jingħata fl-istess hin ma' Harvoni. Test tal-koagulazzjoni jgħin sabiex jidentifika pazjenti b'riskju miżjud ta' fsada dovut għal espożizzjoni miżjuda għal dabigatran.
Antagonisti tal-vitamina K	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR bl-antagonisiti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'Harvoni.
<i>MEDIĊINI ANTIKONVULŻIVI</i>		
Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital	L-interazzjoni ma gietx studjata <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikata ma' carbamazepine, phenobarbital u phenytoin, indutturi potenti ta' P-gp fl-imsaren (ara sezzjoni 4.3).
Oxcarbazepine	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' oxcarbazepine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' ledipasvir u sofosbuvir, u dan iwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Harvoni. Għoti flimkien bħal dan mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
ANTIMIKOBATTERJALI		
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg doża waħda) ^d	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Osservata:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0.65 (0.56, 0.76) ↓ AUC 0.41 (0.36, 0.48) (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikata ma' rifampicin, induttur potenti fl-imsaren ta' P-gp (ara sezzjoni 4.3).
Rifampicin (600 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^d	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Osservata:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) GS-331007 ↔ C _{max} 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) (Induzzjoni ta' P-gp)	
Rifabutin Rifapentine	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzzjoni ta' P-gp)	Harvoni hu kontraindikata ma' rifabutin, induttur potenti ta' P-gp fl-imsaren (ara sezzjoni 4.3). L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' rifapentine hu mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni ta' ledipasvir u sofosbuvir, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' Harvoni. Għoti flimkien bħal dan mhuwiex rakkomandat.
PRODOTTI HCV		
Simeprevir (150 mg darba kuljum)/ ledipasvir (30 mg darba kuljum)	Simeprevir ↑ C _{max} 2.61 (2.39, 2.86) ↑ AUC 2.69 (2.44, 2.96) Ledipasvir ↑ C _{max} 1.81 (1.69, 2.94) ↑ AUC 1.92 (1.77, 2.07)	Il-koncentrazzjonijiet ta' ledipasvir, sofosbuvir u simeprevir jiżdidu meta simeprevir jingħata fl-istess hin ma' Harvoni. Għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Harvoni
Simeprevir ^h	<p>Simeprevir ↔ C_{max} 0.96 (0.71, 1.30) ↔ AUC 0.94 (0.67, 1.33)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1.91 (1.26, 2.90) ↑ AUC 3.16 (2.25, 4.44)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0.69 (0.52, 0.93) ↔ AUC 1.09 (0.87, 1.37)</p>	
MEDIĊINI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV: INIBITURI TA' REVERSE TRANSCRIPTASE		
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ darba kuljum)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^c / sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^{c, d}	<p>Efavirenz ↔ C_{max} 0.87 (0.79, 0.97) ↔ AUC 0.90 (0.84, 0.96) ↔ C_{min} 0.91 (0.83, 0.99)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1.08 (0.97, 1.21) ↔ AUC 1.05 (0.98, 1.11) ↔ C_{min} 1.04 (0.98, 1.11)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1.79 (1.56, 2.04) ↑ AUC 1.98 (1.77, 2.23) ↑ C_{min} 2.63 (2.32, 2.97)</p> <p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0.66 (0.59, 0.75) ↓ AUC 0.66 (0.59, 0.75) ↓ C_{min} 0.66 (0.57, 0.76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.94 (0.81, 1.10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0.86 (0.76, 0.96) ↔ AUC 0.90 (0.83, 0.97) ↔ C_{min} 1.07 (1.02, 1.13)</p>	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.

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

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

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

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

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

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	L-ghoti flimkien ta' Harvoni ma' pravastatin jista' jżid b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' pravastatin li hija assoċjata mar-riskju miżjud ta' mijopatija. F'dawn il-pazjenti huwa rakkomandat kontroll kliniku u biokimiku u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.4).
Statins oħrajn	<i>Mistennija:</i> ↑ Statins	Interazzjonijiet ma' inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ma' jistgħux jiġu esklużi. Meta jingħataw flimkien ma' Harvoni, għandha tiġi kkunsidrata doża mnaqqsa ta' statins u għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi tal-istatins (ara sezzjoni 4.4).
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methodone	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Ledipasvir	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew methodone.
Methodone (Terapija ta' manteniment b'methodone [30 sa 130 mg/kuljum])/sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	R-methodone ↔ C _{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C _{min} 0.94 (0.77, 1.14) S-methodone ↔ C _{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C _{min} 0.95 (0.74, 1.22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.95 (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30 (1.00, 1.69) GS-331007 ↓ C _{max} 0.73 (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04 (0.89, 1.22)	
IMMUNOSUPPRESSANTI		
Ciclosporin ^g	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew ciclosporin.
Ciclosporin (600 mg doża waħda)/sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^h	Ciclosporin ↔ C _{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) GS-331007 ↓ C _{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20)	
Tacrolimus	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Ledipasvir	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Harvoni jew tacrolimus.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Harvoni
Tacrolimus (5 mg doża waħda)/ sofosbuvir (400 mg doża waħda) ^h	Tacrolimus ↓ C _{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↑ AUC 1.09 (0.84, 1.40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) GS-331007 ↔ C _{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13)	
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ ledipasvir (90 mg darba kuljum) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1.02 (0.89, 1.16) ↔ AUC 1.03 (0.90, 1.18) ↔ C _{min} 1.09 (0.91, 1.31) Norgestrel ↔ C _{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.99 (0.82, 1.20) ↔ C _{min} 1.00 (0.81, 1.23) Ethinyl estradiol ↑ C _{max} 1.40 (1.18, 1.66) ↔ AUC 1.20 (1.04, 1.39) ↔ C _{min} 0.98 (0.79, 1.22)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali.
Norgestimate/ ethinyl estradiol (norgestimate 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ ethinyl estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1.07 (0.94, 1.22) ↔ AUC 1.06 (0.92, 1.21) ↔ C _{min} 1.07 (0.89, 1.28) Norgestrel ↔ C _{max} 1.18 (0.99, 1.41) ↑ AUC 1.19 (0.98, 1.45) ↑ C _{min} 1.23 (1.00, 1.51) Ethinyl estradiol ↔ C _{max} 1.15 (0.97, 1.36) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.26) ↔ C _{min} 0.99 (0.80, 1.23)	

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

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

c. Mogħti bhala Harvoni.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

Meta Harvoni jintuża flimkien ma' ribavirin, għandu jkun hemm kawtela estrema biex it-tqala tiġi evitata f'pazjenti nisa u f'sieħba nisa ta' pazjenti rġiel. Effetti teratoġeniċi u/jew embrijoċidali sinifikanti ntwerew fl-ispeċi kollha ta' annimali esposti għal ribavirin. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal jew is-shab rġiel tagħhom iridu jużaw forma effettiva ta' kontraċezzjoni matul il-kura u għal perjodu ta'

żmien wara l-kura tkun spiċċat kif rakkomandat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin għal informazzjoni addizzjonali.

Tqala

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

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

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

Treddiġh

Mhux magħruf jekk ledipasvir jew sofosbuvir u l-metaboliti tiegħu jgħux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem.

Dejta farmakokinetika fl-animali wriet li kien hemm l-eliminazzjoni ta' ledipasvir u l-metaboliti ta' sofosbuvir fil-halib (ara sezzjoni 5.3).

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

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta fil-bnedmin dwar l-effett ta' Harvoni fuq il-fertilità. Studji f'animali ma urewx effetti tossiċi ta' ledipasvir jew sofosbuvir fuq il-fertilità.

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-valutazzjoni tas-sigurtà ta' ledipasvir/sofosbuvir hija bbażata fuq dejta miġbura minn tliet studji kliniċi ta' Fazi 3 (ION-3, ION-1 u ION-2) li jinkludu 215, 539 u 326 pazjent li rċievew ledipasvir/sofosbuvir għal 8, 12 u 24 ġimgħa, rispettivament; u 216, 328 u 328 pazjent li rċievew kura ta' kombinazzjoni ta' ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal 8, 12 u 24 ġimgħa, rispettivament. Dawn l-istudji ma inkludew ebda grupp ta' kontroll li ma rċevix ledipasvir/sofosbuvir. Dejta addizzjonali tinkludi paragun double-blind tas-sigurtà ta' ledipasvir/sofosbuvir (12-il ġimgħa) u placebo f'155 pazjent ċirrotiku (ara sezzjoni 5.1).

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

Fi studji kliniċi, għeja u wġiġh ta' ras kienu iktar komuni f'pazjenti kkurati b'ledipasvir/sofosbuvir meta mqabbel ma' placebo. Meta ledipasvir/sofosbuvir gie studjat b'ribavirin, l-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina frekwenti għall-kura ta' kombinazzjoni ta' ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin

kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' ribavirin, mingħajr ma żdiedet il-frekwenza jew is-severità tar-reazzjonijiet avversi għall-mediċina mistennija.

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

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-mediċina identifikati b'Harvoni

Frekwenza	Reazzjoni avversa tal-mediċina
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni hafna	Uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	
Komuni	Raxx
<i>Disturbi ġenerali:</i>	
Komuni hafna	Għeja

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

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

Seħħ tnaqqis fl-emoglobina għal < 10 g/dL u < 8.5 g/dL matul il-kura minn 39% u 13% tal-pazjenti kkurati b'ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin, rispettivament. Ribavirin twaqqaf f'19% tal-pazjenti.

10% ta' dawk li rċivew trapjant tal-fwied kellhom modifika tal-mediċini immunosoppressivi tagħhom.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Arritmiji kardijaċi

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali li jaġixxu b'mod dirett, Kodiċi ATC: J05AX65

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ledipasvir huwa inibitur tal-HCV li jimmira l-proteina NS5A tal-HCV, li hija essenzjali kemm għal replikazzjoni tal-RNA kif ukoll għall-assemblaġġ tal-virjoni tal-HCV. Bħalissa, il-konferma bijokimika tal-inibizzjoni tal-NS5A minn ledipasvir mhijiex possibbli għaliex NS5A ma għandu ebda funzjoni enzimatika. Studji tal-għażla tar-reżistenza *in vitro* u ta' rezistenza inkroċjata jindikaw li ledipasvir jimmira l-NS5A bħala l-mod ta' azzjoni tiegħu.

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

Attività antivirali

Il-valuri ta' EC₅₀ ta' ledipasvir u sofosbuvir kontra sekwenzi ta' replikons ta' tul shiħ jew kimeriċi li jikkodifikaw NS5A u NS5B minn iżolati kliniċi huma murija fid-dettall f'Tabella 5. Il-preżenza ta' 40% serum uman ma kellu l-ebda effett fuq l-attività kontra HCV ta' sofosbuvir iżda naqqset l-attività kontra HCV ta' ledipasvir bi 12-il darba kontra replikons tal-ġenotip 1a tal-HCV.

Tabella 5: Attività ta' ledipasvir u sofosbuvir kontra replikons kimeriċi

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

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

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

Reżistenza

Koltura fiċ-ċelluli

HCV replikons b'suxxettibilità mnaqqsa għal ledipasvir intgħażlu fil-koltura taċ-ċelluli għal ġenotipi 1a u 1b. Suxxettibilità mnaqqsa għal ledipasvir għet assoċjata mas-sostituzzjoni NS5A

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

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

Fi studji kliniċi – Ġenotip 1

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

F'izolati wara l-linja bażi ġew osservati varjanti assoċjati mar-reżistenza (RAVs – *resistance-associated variants*) NS5A minn 29/37 pazjent (22/29 ġenotip 1a u 7/8 ġenotip 1b) li ma rċevewx rispons viroloġiku sostnut (SVR - *sustained virologic response*). Mid-29 pazjent b'ġenotip 1a li ikkwalifikaw għal provi tar-reżistenza, 22/29 (76%) pazjent laqgħu RAVs ta' NS5A wiehed jew aktar f'pożizzjonijiet K24, M28, Q30, L31, S38 u Y93 meta ma rnexxewx, filwaqt li fis-7/29 pazjent li baqa' ma rriżulta ebda RAV ta' NS5A meta ma rnexxewx. L-aktar varjanti komuni kienu Q30R, Y93H u L31M. Mit-8 pazjenti ta' ġenotip 1b li ikkwalifikaw għal prova ta' rezistenza, 7/8 (88%) laqgħu RAVs ta' NS5A wiehed jew aktar f'pożizzjonijiet L31 u Y93 meta ma rnexxewx, filwaqt li 1/8 pazjenti ma kellhom ebda RAV ta' NS5A meta ma rnexxewx. L-aktar varjant komuni kien Y93H. Fost it-8 pazjenti li ma kellhom ebda RAV ta' NS5A meta ma rnexxewx, 7 pazjenti rċievew 8 ġimghat ta' kura ($n = 3$ b'ledipasvir/sofosbuvir; $n = 4$ b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin) u 1 pazjent rċieva ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgha. F'analizi fenotipika, izolati ta' wara l-linja bażi minn pazjenti li laqgħu RAVs ta' NS5A meta ma rnexxewx urew 20- sa mill-inqas 243 darba (1-oghla doża ttestjata) suxxettibilità mnaqqsa għal ledipasvir. Mutagenesi diretta mis-sit tas-sostituzzjoni Y93H kemm fil-ġenotip 1a u f'dak 1b kif ukoll is-sostituzzjoni Q30R u L31M fil-ġenotip 1a irriżultat f'livelli għoljin ta' suxxettibilità mnaqqsa għal ledipasvir (drabi ta' tibdil f'EC₅₀ li jvarjaw minn 544 darba sa 1,677 darba).

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

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

Fl-istudju SOLAR-1 (ara "Effikaċja klinika u sigurtà", hawn taht) 13-il pazjent b'infjezzjoni ta' ġenotip 1 irkadew wara kura b'ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin. NS5A RAVs ġew osservati meta sehhet ir-rikaduta fi 11/13-il pazjent (għal ġenotip 1a: Q30R waħdu [$n = 2$], Y93C [$n = 1$], Y93H/C [$n = 2$], Q30R + H58D [$n = 1$], M28T + Q30H [$n = 1$]; għal ġenotip 1b: Y93H [$n = 3$], Y93H/C [$n = 1$]).

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

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

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

F'infezzjoni ta' ġenotip 4, 5 u 6, numri żgħar biss ta' pazjenti ġew evalwati (total ta' 5 pazjenti li kellhom falliment). Is-sostituzzjoni NS5A Y93C harġet fl-HCV ta' pazjent wieħed (ġenotip 4), filwaqt li NS5A RAVs preżenti fil-linja bażi ġew osservati fil-hin ta' falliment fil-pazjenti kollha.

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

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

Ġenotip 1

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

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

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

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

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

Wara kura b'ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin għal 12-il ġimgħa f'pazjenti wara trapjant tal-fwied f'pazjenti b'mard kumpensat tal-fwied (SOLAR-1), xejn (n = 8) tal-pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja bażi li rriżultaw f'bidla f'ledipasvir ta' > 100 darba, irkadew. Wara kura b'ledipasvir/sofosbuvir ma' ribavirin għal 12 ġimgħa f'pazjenti b'mard dikumpensat (irrispettivament mill-istat ta' trapjant tal-fwied), 3/7 pazjenti b'NS5A RAVs fil-linja bażi li rriżultaw f'suxxettibilità mnaqqsa ta' > 100 darba għal ledipasvir kellhom rikaduta, meta mqabbla ma' 4/68 f'dawk mingħajr l-ebda NS5A RAVs fil-linja bażi jew RAVs li rriżultaw f'suxxettibilità mnaqqsa ta' ≤ 100 darba għal ledipasvir.

Ġenotip 2, 3, 4, 5 u 6

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

Reżistenza inkroċjata

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

Adulti li qatt ma rċievew kura fil-passat mingħajr ċirrozi – ION-3 (studju 0108) - Ġenotip 1

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

Tabella 6: Demografiċi u karatteristiċi tal-linja bażi fi studju ION-3

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

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

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

Tabella 7: Rati ta' rispons fl-istudju ION-3

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

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

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

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

Tabella 8: Rati ta' rikaduta skont il-karatteristiċi tal-linja bażi fl-istudju ION-3, popolazzjoni b'falliment viroloġiku*

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

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

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

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

Tabella 9: Demografiċi u karatteristiċi tal-linja bażi fl-istudju ION-1

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

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

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

Tabella 10: Rati ta' rispons fl-istudju ION-1

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 11: Demografici u karatteristiċi tal-linja bażi fl-istudju ION-2

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

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

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

Tabella 12: Rati ta' rispons fl-istudju ION-2

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

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

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

c. Pazjenti bi status taċ-ċirrozi nieqes ġew esklużi minn din l-analizi tas-subgruppi.

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

Tabella 13 tippreżenta r-rati ta' rikaduti bil-korsijiet ta' 12-il ġimgħa (bi jew mingħajr ribavirin) għal subgruppi magħzula (ara wkoll is-sezzjoni ta' qabel "Effett ta' varjanti assoċjati mar-reżistenza ta' HCV tal-linja bażi fuq ir-riżultat tal-kura"). F'pazjenti mhux ċirrotiċi, ir-rikaduti seħħew biss fil-preżenza ta' NS5A RAVs tal-linja bażi u matul terapija b' ledipasvir/sofosbuvir mingħajr ribavirin.

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

Tabella 13: Rati ta' rikaduta għal subgruppi magħżula fl-istudju ION-2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L-effikaċċja ta' ledipasvir/sofosbuvir f'pazjenti li ma rnexxewx fuq kors ta' kura b'sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN hu appoġġjat minn żewġ studji kliniċi. Fi studju I118, 44 pazjent b'infezzjoni ta' ġenotip 1, li jinkludu 12-pazjent ċirrotiku, li ma rnexxewx f'kura preċedenti fuq b'sofosbuvir + ribavirin + PEG-IFN jew b'sofosbuvir + ribavirin ġew ikkurati b'ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgha; l-SVR kienet 100% (44/44). Fi studju ION-4, 13 HCV/HIV-1 pazjenti koinfettati b'ġenotip 1, li jinkludu 1 pazjent ċirrotiku, li ma rnexxewx fuq kors ta' sofosbuvir + ribavirin ġew irreġistrati; l-SVR kienet 100% (13/13) wara 12-il ġimgha ta' kura b'ledipasvir/sofosbuvir.

Adulti koinfettati b' HCV/HIV – ION-4

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

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

Tabella 14: Rati ta' rispons fi studju ION-4.

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

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

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

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

Adulti ko-infettati b' HCV/HIV – ERADICATE

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

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

SOLAR-1 huwa studju *open-label*, b' aktar minn ċentru wiehed li evalwa 12 u 24 ġimgha ta' kura b' ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin f' pazjenti b' CHC ta' ġenotip 1 jew 4 li għandhom marda tal-fwied avvanzata u/jew li għandhom kif kellhom trapjant tal-fwied. Seba' popolazzjonijiet ta' pazjenti qegħdin jiġu evalwati (pazjenti b' ċirrozi dikompensata [CPT B u C] qabel it-trapjant; wara t-trapjant, ebda ċirrozi; wara t-trapjant CPT A; wara t-trapjant CPT B; wara t-trapjant CPT C; epatite kolestatika tal-fibrozi wara t-trapjant [FCH]). Pazjenti b' punteġġ CPT ta' > 12 ġew esklużi.

Tabella 15: Rati ta' rispons (SVR12) fi studju SOLAR-1

	LDV/SOF+RBV 12-il ġimgha (n = 168) ^a		LDV/SOF+RBV 24-il ġimgha (n = 163) ^a	
	SVR	Rikaduta	SVR	Rikaduta
Qabel it-trapjant				
CPT B	87% (26/30)	10.3% (3/29)	89% (24/27)	4.0% (1/25)
CPT C	86% (19/22)	5.0% (1/20)	87% (20/23)	9.1% (2/22)
Wara t-trapjant				
Punteġġ ta' metavir F0-F3	96% (53/55)	3.6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT A ^b	96% (25/26)	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
CPT B ^b	85% (22/26)	4.3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
CPT C ^b	60% (3/5)	40.0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
FCH	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

a. Sitt pazjenti (1 fil-grupp ta' kura ta' 12-il ġimgha, 5 fil-grupp ta' kura ta' 24 ġimgha) b'HCV RNA < LLOQ fl-ahhar kejl qabel it-trapjant, ġew ittrapjantati qabel SVR12 u ġew esklużi minn SVR12 u mill-analizi tar-rikaduta. Dawk il-pazjenti biss li wrew SVR12 jew rikaduta ġew inkluzi fl-analizi tar-rikaduta.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = punteġġ CPT 5-6 (kumpensat), CPT B = punteġġ CPT 7-9 (mhux kumpensat), CPT C = punteġġ CPT 10-12 (mhux kumpensat).

Mill-169 pazjent b'ċirrozi dikumpensata (qabel jew wara t-trapjant CPT B jew C), dawk il-pazjenti li kisbu SVR12 u kellhom dejta tal-laboratorju ta' wara l-kura disponibbli ta' ġimgha 12 (eż. li teskludi pazjenti li mietu, ġew ittrapjantati, jew li kellhom dejta nieqsa f'dan il-punt ta' żmien) ġew evalwati għal bidliet fil-punteġġi MELD u CPT tagħhom.

Bidla fil-punteġġ MELD: 53% (72/135) u 21% (28/135) kellhom titjib jew l-ebda bidla fil-punteġġ MELD mil-linja bażi sa ġimgha 4 wara l-kura, rispettivament; mill-35 pazjent li l-punteġġ MELD tagħhom kien ta' ≥ 15 fil-linja bażi, 63% (22/35) kellhom punteġġ MELD ta' < 15 f'ġimgha 12 wara l-kura. It-titjib osservat fil-punteġġi MELD kien ikkawżat l-aktar minhabba titjib fil-bilirubina totali.

Tibdil f' CPT: 59% (79/133) u 34% (45/133) kellhom titjib jew l-ebda bidla fil-punteġġi CPT mil-linja bażi sa ġimgha 12 wara l-kura, rispettivament; mid-39 pazjent li kellhom ċirrozi CPT C fil-linja bażi, 56% (22/39) kellhom ċirrozi CPT B f'ġimgha 12 wara l-kura; mid-99 pazjent li kellhom CPT B ċirrozi fil-linja bażi, 29% (27/92) kellhom ċirrozi CPT A f'ġimgha 12 wara l-kura. It-titjib osservat fil-punteġġi CPT kien ikkawżat l-aktar minhabba titjib fil-bilirubina u albumina totali.

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

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

L-istudji kliniċi rreġistraw pazjenti bi jew mingħajr ċirrozi, li qatt ma rċievew kura fil-passat jew li kellhom falliment tal-kura wara t-terapija b'PEG-IFN + ribavirin +/-inibitur tal-protease tal-HCV. Għal infezzjoni ta' ġenotip 2, 4, 5 u 6, it-terapija kienet tikkonsisti f'ledipasvir/sofosbuvir mingħajr ribavirin, mogħti għal 12-il ġimgha (Tabella 16). Għal infezzjoni ta' ġenotip 3, ledipasvir/sofosbuvir ingħata ma' jew mingħajr ribavirin, għal 12-il ġimgha wkoll (Tabella 17).

Tabella 16: Rati ta' rispons (SVR12) b'ledipasvir/sofosbuvir għal 12-il ġimgha f'pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip 2, 4, 5 u 6

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

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

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

Tabella 17: Rati ta' rispons (SVR12) f'pazjenti b' infezzjoni ta' ġenotip 3 (ELECTRON-2)

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

NS: ma gietx studjata

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'ledipasvir/sofosbuvir f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' epatite Ċ kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

Effetti tal-ikel

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

Distribuzzjoni

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

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

Bijotrasformazzjoni

In vitro, ebda metabolizmu li jista' jiġi osservat ta' ledipasvir ma gie osservat minn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A4 umani. Giet osservata evidenza ta' metabolizmu

ossidattiv bil-mod permezz ta' mekkanizmu mhux magħruf. Wara doża wahda ta' 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, l-esponiment sistemiku kien kwazi esklussivament dovut għall-medicina ġenitur (> 98%). Ledipasvir mhux mibdul huwa wkoll l-ispeċi magġuri preżenti fl-ippurgar.

Sofosbuvir jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied biex jifforma n-nucleoside analog farmakologikament attiv triphosphate GS-461203. Il-metabolit attiv mhuwiex osservat. Il-passaġġ ta' attivazzjoni metabolika jinvolvi idrolizi sekwenzjali tal-carboxyl ester moiety katalizzata minn cathepsin umana A jew carboxylesterase 1 u phosphoramidate cleavage minn histidine triad nucleotide-binding protein 1 segwita minn fosforilazzjoni mill-passaġġ tal-bijosintesi ta' pyrimidine nucleotide. Id-defosforilazzjoni tirriżulta fil-formazzjoni tal-metabolit nucleoside GS-331007 li ma jistax jiġi fosforilizzat mill-ġdid b'mod effiċjenti u li hu nieqes minn attività kontra HCV *in vitro*. Fi hdan ledipasvir/sofosbuvir, GS-331007 jammonta għal madwar 85% tal-esponiment sistemiku totali.

Eliminazzjoni

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

Wara doża orali wahda ta' 400 mg ta' [¹⁴C]-sofosbuvir, il-medja tal-irkupru totali tad-doża kienet iktar minn 92%, u kienet tikkonsisti minn madwar 80%, 14%, u 2.5% irkuprata fl-awrina, fl-ippurgar u fl-arja li tintrema 'l barra man-nifs, rispettivament. Il-maġġoranza tad-doża ta' sofosbuvir irkuprata fl-awrina kienet GS-331007 (78%) filwaqt li 3.5% giet irkuprata bhala sofosbuvir. Din id-dejta tindika li t-tnehhija mill-kliewi hi l-passaġġ ewlieni tat-tnehhija għal GS-331007 b'parti kbira li kienet immixxija b'mod attiv. Il-medjan tal-half-lives terminali ta' sofosbuvir u ta' GS-331007 wara l-għoti ta' ledipasvir/sofosbuvir kien ta' 0.5 u 27 siegħa rispettivament.

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

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

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

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

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Razza u sess tal-persuna

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

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati b'HCV uriet li fil-medda ta' età (18 sa 80 sena) analizzata, l-età ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal ledipasvir,

sofosbuvir jew GS-331007. L-istudji kliniċi ta' ledipasvir/sofosbuvir kienu jinkludu 235 pazjent (8.6% tan-numri totali ta' pazjenti) li kellhom 65 sena jew aktar.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' ledipasvir ġew studjati b' doża waħda ta' 90 mg ledipasvir f' pazjenti negattivi għal HCV b' indeboliment tal-kliewi sever (eGFR < 30 mL/min minn Cockcroft-Gault, medjan [medda] CrCl 22 [17-29] mL/min). Ma ġiet osservata ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' ledipasvir bejn individwi b' saħħithom u pazjenti b' indeboliment tal-kliewi hafif.

Il-farmakokinetika ta' sofosbuvir ġiet studjata f' pazjenti li kienu negattivi għal HCV, b' indeboliment tal-kliewi hafif (eGFR \geq 50 u < 80 mL/min/1.73m²), moderat (eGFR \geq 30 u < 50 mL/min/1.73m²), u sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) u pazjenti b' ESRD li kienu jehtiegu l-emodijalizi wara doża waħda ta' 400 mg ta' sofosbuvir. Fir-rigward ta' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi (eGFR > 80 mL/min/1.73 m²), l-AUC_{0-inf} ta' sofosbuvir kienet ta' 61%, 107% u 171% oghla f' pazjenti b' indeboliment hafif, moderat u sever tal-kliewi, filwaqt li l-AUC_{0-inf} ta' GS-331007 kienet ta' 55%, 88% u 451% oghla, rispettivament. F' pazjenti b' ESRD, meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi, l-AUC_{0-inf} ta' sofosbuvir kienet ta' 28% oghla meta d-doża ta' sofosbuvir inghatat siegħa qabel l-emodijalizi, meta mqabbla ma' 60% oghla meta d-doża ta' sofosbuvir inghatat siegħa wara l-emodijalizi. L-AUC_{0-inf} ta' GS-331007 f' pazjenti b' ESRD mogħtija sofosbuvir siegħa qabel jew siegħa wara l-emodijalizi kienet għallinqas 10 u 20 darba aktar, rispettivament. GS-331007 jitnehha b' mod effiċjenti b' emodijalizi b' koeffiċjent ta' estrazzjoni ta' madwar 53%. Wara doża waħda ta' 400 mg ta' sofosbuvir, emodijalizi ta' 4 sigħat nehħiet madwar 18% tad-doża mogħtija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sofosbuvir ma ġewx determinati s'issa f' pazjenti b' indeboliment sever tal-kliewi jew ESRD.

Indeboliment tal-fwied

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

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

Piż tal-ġisem

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' ledipasvir, sofosbuvir u GS-331007 f' pazjenti pedjatriċi ma ġietx stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

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

Ledipasvir

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

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

Ledipasvir ma kienx karċinoġeniku fl-istudju li dam 6 xhur dwar ġrieden transġeniċi rasH2 f'esponimenti li kienu sa 26 darba oghla mill-esponiment uman. Studju tal-karċinoġeniċità fil-firien għadu għaddej.

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

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

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

Meta mogħti lil firien li kienu qed iredġħu, ledipasvir ġie osservat fil-plażma ta' firien li kienu qed jerdgħu probabbilment minħabba l-eliminazzjoni ta' ledipasvir fil-ħalib.

Sofosbuvir

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

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

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide
Macrogol 3350
Talc
Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

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

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

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Novembru 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

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

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

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

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

- Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

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

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

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

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

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

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

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Harvoni [Ippakkjar ta' barra biss]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, 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 Harvoni u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Harvoni
3. Kif għandek tiehu Harvoni
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Harvoni
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Harvoni u għalxiex jintuża

Harvoni hi mediċina li fiha s-sustanzi attivi ledipasvir u sofosbuvir f'pillola waħda. Jingħata biex jikkura infezzjoni kronika (għal żmien twil) bil-virus tal-epatite C f'adulti li jkollhom 18-il sena u aktar.

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Harvoni

Tihux Harvoni

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

→ Jekk dan japplika għalik, **tihux Harvoni u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

- **Jekk bħalissa qed tiehu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:**

- **Rifampicin u rifabutin** (antibijotiċi li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulozi);

- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum* – mediċina li ġejja mill-hxejjex li tintuza għall-kura tad-depressjoni);
- **Carbamazepine, phenobarbital u phenytoin** (mediċini li jintużaw għall-kura ta' epilessija u għall-prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
- **rosuvastatin** (mediċina li tintuza għall-kura ta' kolesterol għoli).

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

- inti qed tiehu, jew hadt f'dawn l-aħħar ftit xhur, il-mediċina amiodarone biex tikkura rata ta' taħbit tal-qalb irregolari (it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra kuri alternattivi jekk tkun hadt din il-mediċina).

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

- qtugħ ta' nifs
- sturdament
- palpitazzjonijiet
- hass hażin

Testijiet tad-demem

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini ohra u Harvoni

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

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

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

Xi mediċini m'għandhomx jinghataw ma' Harvoni.

- **Ma għandek tiehu ebda mediċina ohra li fiha sofosbuvir, wiehed mis-sustanzi attivi f'Harvoni.**

- **Ma ghandek tiehu ebda minn dawn il-medicini ma' Harvoni:**
 - **rifapentine** (antibijotiku li jintuza għall-kura ta' infezzjonijiet, li jinkludu t-tuberkulozi);
 - **oxcarbazepine** (medicina li tintuza għal kura ta' epilessija u għal prevenzjoni ta' aċċessjonijiet);
 - **simeprevir** (medicina li tintuza għall-kura ta' infezzjoni ta' epatite Ċ);
 - **tipranavir** (użat biex jikkura infezzjoni tal-HIV).

Jekk tiehu Harvoni ma' kwalunkwe wiehed minn dawn, dan jista' jagħmel lil Harvoni jahdem inqas tajjeb jew taggrava kwalunkwe effett sekondarju tal-medicina.

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti qed tiehu kwalunkwe medicina minn dawn ta' hawn taht:

- **amiodarone**, użat biex jikkura rata ta' tahbit tal-qalb irregolari;
- **tenofovir disoproxil fumarate** jew kwalunkwe medicina li fiha tenofovir disoproxil fumarate, użata biex tikkura infezzjoni tal-HIV;
- **digoxin** użat biex jikkura kundizzjonijiet tal-qalb;
- **dabigatran** użata biex traqqaq id-demem;
- **statins** jintużaw għall-kura ta' kolesterol għoli

Meta tiehu Harvoni ma' kwalunkwe wiehed minn dawn ta' hawn fuq, dan jista' jwaqqaf il-medicini tiegħek milli jahdmu sew, jew jagħmlu xi effetti sekondarji aktar gravi. It-tabib tiegħek jista' jkun jehtieg jagħtik medicina differenti biex jagħgusta d-doża ta' medicina li qed tiehu.

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

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

Tqala u kontraċezzjoni

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

It-tqala trid tiġi evitata jekk Harvoni jittiehed flimkien ma' ribavirin. Ribavirin jista' jagħmel hafna hsara lil tarbija mhux imwiela. Għalhekk, inti u s-sieheb/sieħba tiegħek għandkom tiehdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali jekk hemm kwalunkwe ċans li sseħħ tqala.

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

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx u thaddimx magni jekk thossok ghajjen wara li tiehu l-medicina tieghek.

Harvoni fih lactose

- **Ghid lit-tabib tieghek jekk inti intolleranti ghal lactose jew intolleranti ghal zokkrijiet ohrajn.** Harvoni fih lactose monohydrate. Jekk inti intolleranti ghal lactose, jew jekk qalulek li inti ghandek intolleranza ghal zokkrijiet ohrajn, kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Harvoni fih sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

- **Ghid lit-tabib tieghek jekk inti allergiku/a ghal sunset yellow FCF aluminium lake "E110"** qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif ghandek tiehu Harvoni

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

Doza rakkomandata

Id-doza rakkomandata hija **pillola wahda darba kuljum**. It-tabib tieghek se jghidlek ghal kemm gimghat ghandek tiehu Harvoni.

Ibla' l-pillola shiha mal-ikel jew mhux mal-ikel. Tomghodx, tghaffigx u taqsamx il-pillola ghax ghandha toghma morra hafna. Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk ikollok problemi biex tibla' l-pilloli.

Jekk qed tiehu antacidu, hudu ghallinqas 4 sighat qabel jew ghallinqas 4 sighat wara Harvoni.

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

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

- Jekk tirremetti **inqas minn 5 sighat wara** li tiehu Harvoni, hu pillola ohra.
- Jekk tirremetti **iktar minn 5 sighat wara li tkun** hadt Harvoni, m'hemmx bzonn li tiehu pillola ohra sakemm jasal il-hin ghad-doza skedata li jkun imiss tieghek.

Jekk tiehu Harvoni aktar milli suppost

Jekk accidementalment tiehu aktar mid-doza rakkomandata, ghandek tikkuntattja immedjatament lit-tabib tieghek jew lill-eqreb dipartiment ta' emergenza ghal parir. Zomm il-flixkun tal-pilloli mieghek halli tkun tista' facilment tiddekrivi dak li hadt.

Jekk tinsa tiehu Harvoni

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

Jekk tinsa tiehu doza, ara ffit kemm ghadda zmien minn mindu hadt Harvoni:

- **Jekk tinnota fi zmien 18-il siegha** mill-hin tas-soltu li fih tiehu Harvoni, inti trid tiehu l-pillola mill-aktar fis possibbli. Imbaghad hu d-doza li jkun imissek tiehu fil-hin tas-soltu.
- **Jekk ikunu ghaddew 18-il siegha jew aktar** mill-hin tas-soltu li fih tiehu Harvoni, stenna u hu d-doza li jkun imissek tiehu fil-hin tas-soltu. M'ghandekx tiehu doza doppja (zewg dozi qrib xulxin).

Tiqafx tiehu Harvoni

Tiqafx tiehu din il-medicina hlief jekk it-tabib tieghek jghidlek biex taghmel hekk. Hu importanti hafna li inti ttemm il-kors shih ta' kura biex taghti l-medicina l-ahjar cans biex jikkuraw l-infezzjoni bil-virus tal-epatite C.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- ugiġh ta' ras
- thossok għajjen/a

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- raxx

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Harvoni

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Harvoni

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

- **Is-sustanzi l-oħra huma**

Qalba tal-pillola:

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

Kisja tar-rita:

Polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol 3350, talc, sunset yellow FCF aluminium lake (E110).

Kif jidher Harvoni u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita huma orangjo, b'forma ta' djamant, imnaqqa b'"GSI" fuq naħa waħda u "7985" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola hija twila 19 mm u wiesgha 10 mm.

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

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin:

- kartun ta' barra li fihom 1 flixxun ta' 28 pillola miksija b'rita
- kartun ta' barra li fihom 3 fliexken ta' 28 (84) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825999

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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