

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sovaldi 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινο, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 20 mm x 9 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «7977» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sovaldi ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Για τη δραστηριότητα συγκεκριμένων γονότυπων του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Sovaldi πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη διαχείριση ασθενών με CHC.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 400 mg, λαμβανόμενο από του στόματος, εφάπαξ ημερησίως με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Sovaldi πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Η μονοθεραπεία με Sovaldi δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1). Ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Sovaldi. Το(α) συνιστώμενο(α) συγχορηγούμενο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) και η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας για τη θεραπεία συνδυασμού με το Sovaldi παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενο(α) συγχρηγοούμενο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) και συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας για ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού με το Sovaldi

Πληθυσμός ασθενών*	Θεραπεία	Διάρκεια
Ασθενείς με CHC γονότυπου 1, 4, 5 ή 6	Sovaldi + ριμπαβιρίνη + πεγκιντερφερόνη άλφα	12 εβδομάδες ^{α, β}
	Sovaldi + ριμπαβιρίνη Μόνο για χρήση σε ασθενείς μη επιλέξιμους ή μη ανεκτικούς στην πεγκιντερφερόνη άλφα (βλ. παράγραφο 4.4)	24 εβδομάδες
Ασθενείς με CHC γονότυπου 2	Sovaldi + ριμπαβιρίνη	12 εβδομάδες ^β
Ασθενείς με CHC γονότυπου 3	Sovaldi + ριμπαβιρίνη + πεγκιντερφερόνη άλφα	12 εβδομάδες ^β
	Sovaldi + ριμπαβιρίνη	24 εβδομάδες
Ασθενείς με CHC σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος	Sovaldi + ριμπαβιρίνη	Μέχρι τη μεταμόσχευση ήπατος ^γ

* Περιλαμβάνει ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

α. Για ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία, δεν υπάρχουν δεδομένα με το συνδυασμό Sovaldi, ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα (βλ. παράγραφο 4.4).

β. Θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανή παράταση της διάρκειας της θεραπείας πέραν των 12 εβδομάδων και έως 24 εβδομάδες, ειδικά για εκείνες τις υποομάδες που έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες που σχετίζονται ιστορικά με χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (π.χ. προχωρημένη ίνωση/κίρρωση, υψηλές ιικές συγκεντρώσεις κατά την έναρξη, μαύρη φυλή, IL28B γονότυπος μη CC, προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση στη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριβαμπιρίνη).

γ. Βλ. Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών – Ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος παρακάτω.

Η δόση της ριμπαβιρίνης, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Sovaldi προσδιορίζεται με βάση το βάρος (< 75 kg = 1.000 mg και ≥ 75 kg = 1.200 mg) και χορηγείται από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με την τροφή.

Σχετικά με τη συγχρηγοήση με άλλα άμεσης δράσης αντιικά κατά του HCV, βλ. παράγραφο 4.4.

Τροποποίηση της δόσης σε ενήλικες

Η μείωση της δόσης του Sovaldi δεν συνιστάται.

Εάν το sofosbuvir χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δυνητικά σχετιζόμενη με αυτό το φάρμακο, η δόση της πεγκιντερφερόνης άλφα πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την πεγκιντερφερόνη άλφα για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο μείωσης και/ή διακοπής της δόσης της πεγκιντερφερόνης άλφα.

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δυνητικά σχετιζόμενη με τη ριμπαβιρίνη, η δόση της ριμπαβιρίνης πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί, εάν αρμόζει, μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να υποχωρήσει ή να μειωθεί σε σοβαρότητα. Ο Πίνακας 2 παρέχει

κατευθυντήριες οδηγίες για τις τροποποιήσεις και τη διακοπή της δόσης με βάση τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και την καρδιακή κατάσταση του ασθενούς.

Πίνακας 2: Κατευθυντήρια οδηγία για τροποποίηση της δόσης της ριμπαβιρίνης για συγχορήγηση με το Sovaldi σε ενήλικες

Εργαστηριακές τιμές	Μειώστε τη δόση της ριμπαβιρίνης σε 600 mg/ημέρα εάν:	Διακόψτε τη ριμπαβιρίνη εάν:
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς με ιστορικό σταθερής καρδιακής νόσου	≥ 2 g/dl μείωση στην αιμοσφαιρίνη κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 4 εβδομάδων της θεραπείας	< 12 g/dl παρά τις 4 εβδομάδες με μειωμένη δόση

Αφού η ριμπαβιρίνη παρακρατηθεί λόγω είτε εργαστηριακής ανωμαλίας είτε κλινικής εκδήλωσης, μπορεί να γίνει μια προσπάθεια επανέναρξης της ριμπαβιρίνης στα 600 mg ημερησίως και παραιτέρω αύξηση της δόσης στα 800 mg ημερησίως. Ωστόσο, δεν συνιστάται η αύξηση της ριμπαβιρίνης στην αρχική αντιστοιχισμένη δόση (1.000 mg έως 1.200 mg ημερησίως).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών, η συνιστώμενη δόση του Sovaldi είναι ένα δισκίο μία φορά ημερησίως μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Sovaldi πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Η μονοθεραπεία με Sovaldi δεν συνιστάται. Η συνιστώμενη θεραπευτική αγωγή και η διάρκεια για τη θεραπεία συνδυασμού με το Sovaldi παρέχονται στον Πίνακα 3 και τον Πίνακα 4.

Πίνακας 3: Συνιστώμενη θεραπευτική αγωγή και η διάρκεια για εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών που λαμβάνουν θεραπεία με Sovaldi

Πληθυσμός ασθενών*	Θεραπεία και διάρκεια
Ασθενείς με CHC γονότυπου 2	Sovaldi + ριμπαβιρίνη ^α για 12 εβδομάδες ^β
Ασθενείς με CHC γονότυπου 3	Sovaldi + ριμπαβιρίνη ^α για 24 εβδομάδες

* Συμπεριλαμβάνει ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

α. Βλ. Πίνακα 4 για δοσολογικές συστάσεις για τη ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος

β. Πρέπει να δοθεί προσοχή στο ενδεχόμενο της παράτασης της διάρκειας θεραπείας πέραν των 12 εβδομάδων και έως και τις 24 εβδομάδες, ειδικά για εκείνες τις υποομάδες που έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες που σχετίζονται ιστορικά με χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στις θεραπείες που βασίζονται στην ιντερφερόνη (π.χ. προχωρημένη ίνωση/κίρρωση, υψηλές συγκεντρώσεις του ιού κατά την έναρξη, μαύρη φυλή, IL28B γονότυπος μη CC, προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση σε θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη).

Πίνακας 4: Συνιστώμενη δοσολογία για τη ριμπαβιρίνη σε θεραπεία συνδυασμού με το Sovaldi σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών

Σωματικό βάρος kg (lbs)	Ημερήσια δόση RBV*
<47 (<103)	15 mg/kg/ημέρα
47-49 (103-108)	600 mg/ημέρα
50-65 (110-143)	800 mg/ημέρα
66-80 (145-176)	1000 mg/ημέρα
>81 (178)	1200 mg/ημέρα

* Η ημερήσια δοσολογία ριμπαβιρίνης βασίζεται στο σωματικό βάρος και χορηγείται από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με τροφή.

Τροποποίηση της δόσης στον παιδιατρικό πληθυσμό
Η μείωση της δόσης του Sovaldi δεν συνιστάται.

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δυνητικά σχετιζόμενη με τη ριμπαβιρίνη, η δόση της ριμπαβιρίνης πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί, εάν αρμόζει, μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να υποχωρήσει ή να μειωθεί σε σοβαρότητα. Για οδηγίες σχετικά με την τροποποίηση ή διακοπή της δόσης, ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της ριμπαβιρίνης.

Διακοπή της δοσολογίας σε ενήλικες και εφήβους

Εάν τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Sovaldi διακοπουν μόνιμα, το Sovaldi πρέπει επίσης να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Sovaldi για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η κατάλληλη δόση του Sovaldi δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Sovaldi για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-Turcotte [CPT] Κατηγορία A, B ή C) (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sovaldi δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος

Η διάρκεια της χορήγησης του Sovaldi σε ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος πρέπει να καθοδηγείται από μια αξιολόγηση των πιθανών οφελών και κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 5.1).

Λήπτες μοσχεύματος ήπατος

Το Sovaldi σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη συνιστάται για 24 εβδομάδες σε λήπτες μοσχεύματος ήπατος. Συνιστάται δόση έναρξης της ριμπαβιρίνης 400 mg χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με την τροφή. Εάν η δόση έναρξης της ριμπαβιρίνης είναι καλά ανεκτή, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί έως ένα μέγιστο 1.000-1.200 mg ημερησίως (1.000 mg για ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 75 kg). Εάν η δόση έναρξης της ριμπαβιρίνης δεν είναι καλά ανεκτή, η δόση πρέπει να μειωθεί όπως ενδείκνυται κλινικά με βάση τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sovaldi σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 12 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο προορίζεται για από του στόματος χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν το δισκίο ολόκληρο. Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δεν πρέπει να μασιέται ή να συνθλίβεται, λόγω της πικρής γεύσης της δραστικής ουσίας. Το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν επισυμβεί έμετος εντός 2 ωρών από τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να ληφθεί ένα πρόσθετο δισκίο. Εάν επισυμβεί έμετος πάνω από 2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, δεν απαιτείται επιπρόσθετη λήψη. Αυτές οι συστάσεις βασίζονται στην κινητική

απορρόφησης του sofosbuvir και του GS-331007 που υποδεικνύει ότι το μεγαλύτερο μέρος της δόσης απορροφάται εντός 2 ωρών μετά τη λήψη της δόσης.

Εάν παραλειφθεί μια δόση και είναι εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να πάρουν το δισκίο το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Εάν είναι μετά από 18 ώρες, τότε οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να περιμένουν και να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να μην πάρουν διπλή δόση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Χρήση με ισχυρούς επαγωγείς της P-gp

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) στο έντερο (ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, υπερικό [βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*, St. John's wort], καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη). Η συγχορήγηση θα μειώσει σημαντικά τη συγκέντρωση του sofosbuvir στο πλάσμα και θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας του Sovaldi (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Sovaldi δεν ενδείκνυται για χορήγηση ως μονοθεραπεία και πρέπει να συνταγογραφείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της λοίμωξης με ηπατίτιδα C. Εάν τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Sovaldi διακοπούν μόνιμα, το Sovaldi πρέπει να διακοπεί επίσης (βλ. παράγραφο 4.2). Συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των παράλληλα συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πριν την έναρξη της θεραπείας με το Sovaldi.

Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν η σοφοσμπουβίρη χορηγείται σε συνδυασμό άλλο αντι-ικό άμεσης δράσης (συμπεριλαμβανομένης της ντακλατασβίρης, της σιμεπρεβίρης και της λεντιπασβίρης) και αμιοδαρόνη ταυτόχρονα, με ή χωρίς άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα. Ο μηχανισμός δεν είναι τεκμηριωμένος.

Η ταυτόχρονη χρήση της αμιοδαρόνης περιορίστηκε κατά την κλινική ανάπτυξη της σοφοσμπουβίρης σε συνδυασμό με τη χορήγηση αντι-ικών άμεσης δράσης. Τα περιστατικά είναι δυνητικά απειλητικά για τη ζωή, συνεπώς η αμιοδαρόνη πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν Sovaldi και άλλο αντι-ικό άμεσης δράσης όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυται. Οι ασθενείς που λαμβάνουν επίσης β-αναστολείς ή όσοι πάσχουν από υποκείμενες καρδιακές συννοσηρότητες και/ή προχωρημένη ηπατική νόσο μπορεί να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής βραδυκαρδίας με τη συγχορήγηση αμιοδαρόνης.

Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης, συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με Sovaldi και άλλο αντι-ικό άμεσης δράσης. Οι ασθενείς που έχουν προσδιορισθεί ότι ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για βραδυαρρυθμία πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς επί 48 ώρες σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής της αμιοδαρόνης, σε κατάλληλη παρακολούθηση πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς που διέκοψαν την αμιοδαρόνη κατά τους τελευταίους μήνες και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με το Sovaldi σε συνδυασμό με άλλο αντι-ικό άμεσης δράσης.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Sovaldi και άλλο αντι-ικό άμεσης δράσης σε συνδυασμό με αμιοδαρόνη με ή χωρίς άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα πρέπει επίσης να

προειδοποιούνται για τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού και πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

Ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 4, 5 και 6 που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία

Το Sovaldi δεν έχει μελετηθεί σε μια μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 4, 5 και 6 που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Συνεπώς, η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.1).

Θα πρέπει να εξετάζεται η θεραπεία αυτών των ασθενών και η πιθανή παράταση της διάρκειας της θεραπείας με sofosbuvir, πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη πέραν των 12 εβδομάδων και έως 24 εβδομάδες, ειδικά για εκείνες τις υποομάδες που έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες που σχετίζονται ιστορικά με χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (προχωρημένη ίνωση/κίρρωση, υψηλές ικμές συγκεντρώσεις κατά την έναρξη, μαύρη φυλή, IL28B γονότυπος μη CC).

Θεραπεία ασθενών με HCV λοίμωξη γονότυπου 5 ή 6

Τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση του Sovaldi σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 5 και 6 είναι πολύ περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Θεραπεία χωρίς ιντερφερόνη για HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 4, 5 και 6

Οι αγωγές χωρίς ιντερφερόνη για ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 4, 5 και 6 με το Sovaldi δεν έχουν διερευνηθεί σε μελέτες Φάσης 3 (βλ. παράγραφο 5.1). Η βέλτιστη αγωγή και διάρκεια της θεραπείας δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τέτοιες αγωγές πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για ασθενείς που είναι μη ανεκτικοί ή μη επιλέξιμοι για θεραπεία με ιντερφερόνη και έχουν επείγουσα ανάγκη θεραπείας.

Συγχορήγηση με άλλα άμεσης δράσης αντιικά κατά του HCV

Το Sovaldi πρέπει να συγχορηγείται με άλλα άμεσης δράσης αντιικά φαρμακευτικά προϊόντα μόνο εάν το όφελος θεωρείται ότι υπερσχύει των κινδύνων με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη συγχορήγηση του Sovaldi και του telaprevir ή του bocoprevir. Τέτοια συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Κύηση και ταυτόχρονη χρήση ριμπαβιρίνης

Όταν το Sovaldi χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη ή την πεγκιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μορφή αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μια χρονική περίοδο μετά τη θεραπεία, σύμφωνα με τις συστάσεις στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για πρόσθετες πληροφορίες.

Χρήση με μέτριους επαγωγείς της P-gr

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gr στο έντερο (π.χ. οξκαρβαζεπίνη και μοδαφινίλη) μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση του sofosbuvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Sovaldi. Η συγχορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων δεν συνιστάται με το Sovaldi (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια του Sovaldi δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση. Επιπλέον, η κατάλληλη δόση δεν έχει τεκμηριωθεί. Όταν το Sovaldi χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη ή την πεγκιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 50 ml/min (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Συνυπάρχουσα HCV/HBV λοίμωξη (ιός της ηπατίτιδας B)

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας B (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντικούς παράγοντες

άμεσης δράσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης της HBV και κατά συνέπεια θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Sovaldi δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς < 12 ετών διότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το sofosbuvir είναι ένα νουκλεοτιδικό προφάρμακο. Μετά την από του στόματος χορήγηση του Sovaldi, το sofosbuvir απορροφάται ταχέως και υπόκειται σε εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου και εντερικό μεταβολισμό. Η ενδοκυτταρική υδρολυτική διάσπαση του προφαρμάκου που καταλύεται από ένζυμα που περιλαμβάνουν την καρβοξυλεστεράση 1 και τα διαδοχικά βήματα φωσφορυλίωσης που καταλύονται από νουκλεοτιδικές κινάσες οδηγούν στο σχηματισμό του φαρμακολογικά δραστικού τριφωσφορικού νουκλεοσιδικού αναλόγου της ουριδίνης. Ο επικρατέστερος ανενεργός κυκλοφορών μεταβολίτης GS-331007 που αποτελεί πάνω από το 90% της σχετιζόμενης με το φάρμακο συστηματικής έκθεσης, σχηματίζεται μέσω οδών διαδοχικών και παράλληλων με το σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη. Το μητρικό sofosbuvir αποτελεί περίπου το 4% της σχετιζόμενης με το φάρμακο συστηματικής έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.2). Σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, τόσο το sofosbuvir όσο και ο GS-331007 παρακολούθηθηκαν για σκοπούς φαρμακοκινητικών αναλύσεων.

Το sofosbuvir είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα φαρμάκων P-gr και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP) ενώ ο GS-331007 δεν είναι.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-gr στο έντερο (ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, υπερικό, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη) μπορεί να μειώσουν σημαντικά τη συγκέντρωση του sofosbuvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Sovaldi και επομένως αντενδείκνυνται μαζί με το Sovaldi (βλ. παράγραφο 4.3). Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gr στο έντερο (π.χ. οξικαρβαζεπίνη και μοδαφινίλη) μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση του sofosbuvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Sovaldi. Η συγχορήγηση με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα δεν συνιστάται με το Sovaldi (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση του Sovaldi με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gr και/ή την BCRP μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του sofosbuvir στο πλάσμα χωρίς να αυξήσει τη συγκέντρωση του GS-331007 στο πλάσμα. Επομένως, το Sovaldi μπορεί να συγχορηγείται με αναστολείς της P-gr και/ή της BCRP. Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι αναστολείς της P-gr και της BCRP και επομένως δεν αναμένεται να αυξήσουν τις εκθέσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων.

Η ενδοκυτταρική οδός μεταβολικής ενεργοποίησης του sofosbuvir μεσολαβείται γενικά από χαμηλής συγγένειας και υψηλής χωρητικότητας οδούς υδρολάσης και φωσφορυλίωσης νουκλεοτιδίων που είναι απίθανο να επηρεάζονται από συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Sovaldi.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Πληροφορίες αλληλεπίδρασης φαρμάκων για το Sovaldi με πιθανά συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα συνοψίζονται στον Πίνακα 5 παρακάτω (όπου το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) της αναλογίας των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων τετραγώνων (*geometric least-squares mean*, GLSM) ήταν μέσα σε «↔», εκτεινόταν πάνω από «↑» ή εκτεινόταν κάτω από «↓» τα προκαθορισμένα όρια ισοδυναμίας). Ο πίνακας δεν είναι εξαντλητικός.

Πίνακας 5: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Sovaldi και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Sovaldi
ΑΝΑΛΗΠΤΙΚΑ		
Μοδαφινίλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Η συγχορήγηση του Sovaldi με μοδαφινίλη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του sofosbuvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Sovaldi. Τέτοια συγχορήγηση δεν συνιστάται.
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
Αμιοδαρόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. Συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μαζί με Sovaldi και άλλο αντι-ικό άμεσης δράσης (βλ. παράγραφους 4.4 και 4.8).
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Sovaldi.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Το Sovaldi αντενδείκνυται μαζί με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη, ισχυρούς επαγωγείς της εντερικής P-gp (βλ. παράγραφο 4.3).
Οξκαρβαζεπίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Η συγχορήγηση του Sovaldi με οξκαρβαζεπίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του sofosbuvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Sovaldi. Τέτοια συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ		
Ριφαμπικίνη ^{στ} (600 mg εφάπαξ δόση)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19-0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24-0,32) C _{min} (Δ/δ) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14-1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88-1,03) C _{min} (Δ/δ)	Το Sovaldi αντενδείκνυται μαζί με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα της εντερικής P-gp (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαμπουτίνη Ριφαπεντίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Το Sovaldi αντενδείκνυται μαζί με ριφαμπουτίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα της εντερικής P-gp (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση του Sovaldi με ριφαπεντίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του sofosbuvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Sovaldi. Τέτοια συγχορήγηση δεν συνιστάται.
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΟΤΑΝΩΝ		
Υπερικό (<i>Hypericum perforatum</i>)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Το Sovaldi αντενδείκνυται μαζί με το υπερικό, έναν ισχυρό επαγωγέα της εντερικής P-gp (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C_{max}, C_{min}^{a,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Sovaldi
ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HCV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ HCV		
Bocoprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ή BOC)	Δεν υπάρχουν δεδομένα αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων όσον αφορά τη συγχορήγηση του Sovaldi με bocoprevir ή telaprevir.
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΗΠΤΙΚΑ		
Μεθαδόνη ^{στ} (Θεραπεία συντήρησης μεθαδόνης [30 έως 130 mg/ημέρα])	<i>R-μεθαδόνη</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,85-1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77-1,14) <i>S-μεθαδόνη</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,79-1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77-1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74-1,22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,95 ^γ (0,68-1,33) ↑ AUC 1,30 ^γ (1,00-1,69) C _{min} (Δ/δ) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^γ (0,65-0,83) ↔ AUC 1,04 ^γ (0,89-1,22) C _{min} (Δ/δ)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir ή της μεθαδόνης όταν το sofosbuvir και η μεθαδόνη χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη ^ε (600 mg εφάπαξ δόση)	<i>Κυκλοσπορίνη</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,94-1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85-1,14) C _{min} (Δ/δ) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C _{max} 2,54 (1,87-3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26-6,30) C _{min} (Δ/δ) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,60 (0,53-0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90-1,20) C _{min} (Δ/δ)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir ή της κυκλοσπορίνης όταν το sofosbuvir και η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.
Τακρόλιμους ^ε (5 mg εφάπαξ δόση)	<i>Τακρόλιμους</i> ↓ C _{max} 0,73 (0,59-0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84-1,40) C _{min} (Δ/δ) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,97 (0,65-1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81-1,57) C _{min} (Δ/δ) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,83-1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87-1,13) C _{min} (Δ/δ)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir ή του τακρόλιμους όταν το sofosbuvir και ο τακρόλιμους χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Sovaldi
ΑΝΤΙΗΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ		
Efavirenz ^{στ} (600 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	<i>Efavirenz</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,85-1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91-1,03) ↔ C _{min} 0,96 (0,93-0,98) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,81 (0,60-1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76-1,16) C _{min} (Δ/δ) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,77 (0,70-0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76-0,92) C _{min} (Δ/δ)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir ή του efavirenz όταν το sofosbuvir και το efavirenz χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.
Emtricitabine ^{στ} (200 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	<i>Emtricitabine</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,88-1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94-1,05) ↔ C _{min} 1,04 (0,98-1,11) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,81 (0,60-1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76-1,16) C _{min} (Δ/δ) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,77 (0,70-0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76-0,92) C _{min} (Δ/δ)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir ή της emtricitabine όταν το sofosbuvir και η emtricitabine χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.
Tenofovir disoproxil fumarate ^{στ} (300 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	<i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 1,25 (1,08-1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91-1,05) ↔ C _{min} 0,99 (0,91-1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,81 (0,60-1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76-1,16) C _{min} (Δ/δ) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,77 (0,70-0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76-0,92) C _{min} (Δ/δ)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir ή του tenofovir disoproxil fumarate όταν το sofosbuvir και το tenofovir disoproxil fumarate χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.
Ριλπιβιρίνη ^{στ} (25 mg άπαξ ημερησίως)	<i>Ριλπιβιρίνη</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,97-1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02-1,09) ↔ C _{min} 0,99 (0,94-1,04) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C _{max} 1,21 (0,90-1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94-1,27) C _{min} (Δ/δ) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97-1,04) C _{min} (Δ/δ)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir ή της ριλπιβιρίνης όταν το sofosbuvir και η ριλπιβιρίνη χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Sovaldi
ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ HIV		
Darunavir ενισχυμένο με ritonavir ^{στ} (800/100 mg άπαξ ημερησίως)	<i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,94-1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94-1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78-0,96) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C _{max} 1,45 (1,10-1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12-1,59) C _{min} (Δ/δ) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,90-1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18-1,30) C _{min} (Δ/δ)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir ή του darunavir (ενισχυμένου με ritonavir) όταν το sofosbuvir και το darunavir χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.
ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ		
Raltegravir ^{στ} (400 mg δύο φορές ημερησίως)	<i>Raltegravir</i> ↓ C _{max} 0,57 (0,44-0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81-1,12) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,87 (0,71-1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82-1,09) C _{min} (Δ/δ) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,09 (0,99-1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97-1,08) C _{min} (Δ/δ)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir ή του raltegravir όταν το sofosbuvir και το raltegravir χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Νοργεστιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη	<i>Norgestromin</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,93-1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92-1,20) C _{min} (Δ/δ) <i>Νοργεστρέλη</i> ↔ C _{max} 1,18 (0,99-1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98-1,44) C _{min} (Δ/δ) <i>Αιθινυλοιστραδιόλη</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,96-1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93-1,25) C _{min} (Δ/δ)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της νοργεστιμάτης/αιθινυλοιστραδιόλης όταν το sofosbuvir και η νοργεστιμάτη/αιθινυλοιστραδιόλη χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

Δ/δ = δε διατίθεται/δεν εφαρμόζεται

α. Αναλογία μέσων (90% CI) της φαρμακοκινητικής του συγχορηγούμενου φαρμάκου με/χωρίς sofosbuvir και αναλογία μέσων του sofosbuvir και GS-331007 με/χωρίς συγχορηγούμενο φάρμακο. Καμία επίδραση = 1,00

β. Όλες οι μελέτες αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές

γ. Σύγκριση με βάση μάρτυρα ιστορικού

δ. Χορηγούμενη ως Atripla

ε. Όριο βιοϊσοδυναμίας 80%-125%

στ. Όριο ισοδυναμίας 70%-143%

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Όταν το Sovaldi χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή πεγκιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη, απαιτείται εξαιρετική προσοχή προκειμένου να αποφευχθεί η κύηση σε γυναίκες ασθενείς και σε γυναίκες συντρόφους ανδρών ασθενών. Σημαντικές τερατογόνες και/ή εμβρυοκτόνες επιδράσεις έχουν καταδειχθεί σε όλα τα είδη ζώων που εκτέθηκαν στη ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μορφή αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μια χρονική περίοδο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, σύμφωνα με τις συστάσεις στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για πρόσθετες πληροφορίες.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του sofosbuvir στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια στις υψηλότερες δόσεις που εξετάστηκαν. Ωστόσο, δεν κατέστη δυνατό να εκτιμηθούν πλήρως τα όρια έκθεσης που επετεύχθησαν για το sofosbuvir στον αρουραίο σε σχέση με την αντίστοιχη έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Sovaldi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ωστόσο, εάν η ριμπαβιρίνη συγχωρηγείται με το sofosbuvir, ισχύουν οι αντενδείξεις όσον αφορά τη χρήση της ριμπαβιρίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. επίσης την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το sofosbuvir και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση των μεταβολιτών στο γάλα (για λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, το Sovaldi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τους ανθρώπους για την επίδραση του Sovaldi στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Sovaldi έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν ότι έχουν αναφερθεί κόπωση και διαταραχή στην προσοχή, ζάλη και θαμπή όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με sofosbuvir σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με sofosbuvir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ήταν συμβατές με το αναμενόμενο προφίλ ασφάλειας της θεραπείας με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη

άλφα, χωρίς αύξηση της συχνότητας ή της σοβαρότητας των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από πέντε κλινικές μελέτες Φάσης 3 (ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες).

Η αναλογία των ασθενών που διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,4% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 0,5% για ασθενείς που έλαβαν sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες, 0% για ασθενείς που έλαβαν sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 16 εβδομάδες, 11,1% για ασθενείς που έλαβαν πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες και 2,4% για ασθενείς που έλαβαν sofosbuvir + πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Το Sovaldi έχει κυρίως μελετηθεί σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη, με ή χωρίς πεγκιντερφερόνη άλφα. Σε αυτό το πλαίσιο, δεν αναγνωρίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ειδικές για το sofosbuvir. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν sofosbuvir και ριμπαβιρίνη ή sofosbuvir, ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα ήταν κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία και αϋπνία.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν αναγνωριστεί με το sofosbuvir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη (Πίνακας 6). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναγνωρίστηκαν με το sofosbuvir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη

Συχνότητα	SOF^a + RBV^b	SOF + PEG^c + RBV
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:</i>		
Συχνές	ρινοφαρυγγίτιδα	
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>		
Πολύ συχνές	μειωμένη αιμοσφαιρίνη	αναιμία, ουδετεροπενία, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων
Συχνές	αναιμία	
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>		
Πολύ συχνές		μειωμένη όρεξη
Συχνές		μειωμένο σωματικό βάρος
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>		
Πολύ συχνές	αϋπνία	αϋπνία
Συχνές	κατάθλιψη	κατάθλιψη, άγχος, διέγερση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>		
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία	ζάλη, κεφαλαλγία
Συχνές	διαταραχή στην προσοχή	ημικρανία, επηρεασμένη μνήμη, διαταραχή στην προσοχή
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>		
Συχνές		θαμπή όραση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>		
Πολύ συχνές		δύσπνοια, βήχας
Συχνές	δύσπνοια, δύσπνοια μετά από κόπωση, βήχας	δύσπνοια μετά από κόπωση
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>		
Πολύ συχνές	ναυτία	διάρροια, ναυτία, έμετος
Συχνές	κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία	δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>		
Πολύ συχνές	αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	αυξημένη χολερυθρίνη αίματος

Συχνότητα	SOF ^α + RBV ^β	SOF + PEG ^γ + RBV
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>		
Πολύ συχνές		εξάνθημα, κνησμός
Συχνές	αλωπεκία, ξηροδερμία, κνησμός	αλωπεκία, ξηροδερμία
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>		
Πολύ συχνές		αρθραλγία, μυαλγία
Συχνές	αρθραλγία, οσφραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία	οσφραλγία, μυϊκοί σπασμοί
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>		
Πολύ συχνές	κόπωση, ευερεθιστότητα	ρίγη, κόπωση, γριπώδης συνδρομή, ευερεθιστότητα, πόνος, πυρεξία
Συχνές	πυρεξία, εξασθένηση	θωρακικό άλγος, εξασθένηση

α. SOF = sofosbuvir, β. RBV = ριμπαβιρίνη, γ. PEG = πεγκιντερφερόνη άλφα.

Άλλος(οι) ειδικός(οί) πληθυσμός(οί)

Συνυπάρχουσα HIV/HCV λοίμωξη

Το προφίλ ασφάλειας του sofosbuvir και της ριμπαβιρίνης σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα HCV/HIV λοίμωξη ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μεμονωμένη HCV λοίμωξη που έλαβαν θεραπεία με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος

Το προφίλ ασφάλειας του sofosbuvir και της ριμπαβιρίνης σε ενήλικες ασθενείς με HCV λοίμωξη πριν από μεταμόσχευση ήπατος ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 (βλ. παράγραφο 5.1).

Λήπτες μοσχεύματος ήπατος

Το προφίλ ασφάλειας του sofosbuvir και της ριμπαβιρίνης σε ενήλικες λήπτες μοσχεύματος ήπατος με χρόνια ηπατίτιδα C ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 (βλ. παράγραφο 5.1). Στη μελέτη 0126, μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν πολύ συχνές με 32,5% (13/40 ασθενείς) να έχουν παρουσιάσει μείωση στην αιμοσφαιρίνη σε < 10 g/dl, 1 άτομο εκ των οποίων παρουσίασε επίσης μείωση σε < 8,5 g/dl. Οκτώ ασθενείς (20%) έλαβαν εποετική και/ή ένα προϊόν αίματος. Σε 5 ασθενείς (12,5%), τα φάρμακα της μελέτης διακόπηκαν οριστικά, τροποποιήθηκαν ή διακόπηκαν προσωρινά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sovaldi σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών βασίζονται σε δεδομένα από 50 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Sovaldi και ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες (ασθενείς με γονότυπο 2) και για 24 εβδομάδες (ασθενείς με γονότυπο 3) σε μια κλινική δοκιμή ανοικτής επισήμανσης, Φάσης 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Sovaldi σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ενήλικες (βλ. Πίνακα 6).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακές αρρυθμίες

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν η σοφοσμπουβίρη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλο αντι-ικικό άμεσης δράσης (συμπεριλαμβανομένης της ντακλατασβίρης, της σιμπρεβίρης και της λεντιπασβίρης) και αμιοδαρόνη ταυτόχρονα ή/και με άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη τεκμηριωμένη δόση sofosbuvir ήταν μία εφάπαξ υπερθεραπευτική δόση sofosbuvir 1.200 mg που χορηγήθηκε σε 59 υγιή άτομα. Στη μελέτη αυτή, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο συγκεκριμένο επίπεδο δόσης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε συχνότητα και σοβαρότητα με εκείνες που αναφέρθηκαν στις ομάδες θεραπείας με εικονικό φάρμακο και sofosbuvir 400 mg. Οι επιδράσεις υψηλότερων δόσεων είναι άγνωστες.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Sovaldi. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία τοξικότητας. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Sovaldi συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρύνει αποτελεσματικά (ποσοστό εξαγωγής 53%) τον επικρατέστερο κυκλοφορούντα μεταβολίτη GS-331007. Μια 4ωρη συνεδρία αιμοδιύλισης αφαίρεσε το 18% της δόσης που χορηγήθηκε.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άμεσης δράσης αντιικά, κωδικός ATC: J05AX15

Μηχανισμός δράσης

Το sofosbuvir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας της HCV NS5B RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης, η οποία είναι απαραίτητη για την ιική αντιγραφή. Το sofosbuvir είναι ένα νουκλεοτιδικό προφάρμακο που υπόκειται σε ενδοκυτταρικό μεταβολισμό για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό αναλόγο ουριδίνης (GS-461203), το οποίο μπορεί να ενσωματωθεί στο HCV RNA από την NS5B πολυμεράση και λειτουργεί ως τερματιστής αλύσου. Σε ένα βιοχημικό προσδιορισμό, το GS-461203 ανέστειλε τη δράση της πολυμεράσης της ανασυνδυασμένης NS5B από γονότυπο HCV 1b, 2a, 3a και 4a με τιμή 50% ανασταλτικής συγκέντρωσης (IC_{50}) στο εύρος από 0,7 έως 2,6 μM . Το GS-461203 (ο ενεργός μεταβολίτης του sofosbuvir) δεν είναι αναστολέας των πολυμερασών του ανθρώπινου DNA και RNA ούτε αναστολέας της πολυμεράσης του μιτοχονδριακού RNA.

Αντιική δράση

Σε προσδιορισμούς ρεπλικονίων HCV, οι τιμές αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC_{50}) του sofosbuvir έναντι ρεπλικονίων πλήρους μήκους από το γονότυπο 1a, 1b, 2a, 3a και 4a ήταν 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 και 0,04 μM , αντίστοιχα και οι τιμές EC_{50} του sofosbuvir έναντι χμαιοκικών 1b ρεπλικονίων που κωδικοποιούν την NS5B από το γονότυπο 2b, 5a ή 6a ήταν 0,014 έως 0,015 μM . Η μέση \pm SD EC_{50} του sofosbuvir έναντι των χμαιοκικών ρεπλικονίων που κωδικοποιούν αλληλουχίες NS5B από κλινικά απομονώματα ήταν $0,068 \pm 0,024 \mu M$ για το γονότυπο 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu M$ για το γονότυπο 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu M$ για το γονότυπο 2 ($n = 15$) και $0,085 \pm 0,034 \mu M$ για το γονότυπο 3a ($n = 106$). Σε αυτούς τους προσδιορισμούς, η *in vitro* αντιική δράση του sofosbuvir έναντι των λιγότερο συχνών γονότυπων 4, 5 και 6 ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε για τους γονότυπους 1, 2 και 3.

Η παρουσία 40% ανθρώπινου ορού δεν είχε καμία επίδραση στην αντι-HCV δράση του sofosbuvir.

Αντοχή

Σε καλλιέργεια κυττάρων

Ρεπλικόνια HCV με μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων για πολλαπλούς γονότυπους συμπεριλαμβανομένων των 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a και 6a. Μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir συσχετίστηκε με την κύρια υποκατάσταση S282T της NS5B σε όλους τους γονότυπους ρεπλικονίων που εξετάστηκαν. Η κατευθυνόμενη -ως προς τη θέση- μεταλλαξιγένεση της υποκατάστασης S282T στα ρεπλικόνια 8 γονότυπων επέφερε κατά 2 έως 18 φορές μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir και μείωσε την ικανότητα ιικής αντιγραφής κατά 89% έως 99% σε

σύγκριση με τον αντίστοιχο μη μεταλλαγμένο τύπο. Σε βιοχημικούς προσδιορισμούς, η ανασυνδυασμένη NS5B πολυμεράση από τους γονότυπους 1b, 2a, 3a και 4a που εκφράζουν την υποκατάσταση S282T έδειξε μειωμένη ευαισθησία στο GS-461203 σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μη μεταλλαγμένους τύπους.

Σε κλινικές μελέτες - Ενήλικες

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση 991 ασθενών που έλαβαν sofosbunivir σε μελέτες Φάσης 3, 226 ασθενείς πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας ή πρώιμης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης και τα οποία είχαν HCV RNA > 1.000 IU/ml. Οι αλληλουχίες NS5B μετά την έναρξη ήταν διαθέσιμες για 225 από τους 226 ασθενείς, με δεδομένα βαθιάς αλληλούχισης (οριακή τιμή προσδιορισμού 1%) από 221 από αυτούς τους ασθενείς. Η συσχετιζόμενη με την αντοχή στο sofosbunivir υποκατάσταση S282T δεν ανιχνεύθηκε σε κανέναν από αυτούς τους ασθενείς μέσω βαθιάς αλληλούχισης ή αλληλούχισης πληθυσμού. Η S282T υποκατάσταση στην NS5B ανιχνεύθηκε σε ένα μεμονωμένο άτομο που έλαβε μονοθεραπεία με το Sovaldi σε μια μελέτη Φάσης 2. Αυτό το άτομο είχε < 1% HCV S282T κατά την έναρξη και ανέπτυξε S282T (> 99%) στις 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, το οποίο οδήγησε σε μια 13,5πλάσια μεταβολή στην EC₅₀ του sofosbunivir και μειωμένη ικανότητα ιικής αντιγραφής. Η S282T υποκατάσταση επανήλθε σε μη μεταλλαγμένο τύπο κατά τη διάρκεια των επόμενων 8 εβδομάδων και δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμη μέσω βαθιάς αλληλούχισης στις 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Δύο NS5B υποκαταστάσεις, L159F και V321A, ανιχνεύθηκαν σε δείγματα από πολλαπλούς ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 3 με υποτροπή μετά τη θεραπεία στις κλινικές μελέτες Φάσης 3. Δεν ανιχνεύθηκε αλλαγή στη φαινοτυπική ευαισθησία απέναντι στο sofosbunivir ή στη ριμπαβιρίνη σε απομονώματα από άτομα με αυτές τις υποκαταστάσεις. Επιπλέον, ανιχνεύθηκαν S282R και L320F υποκαταστάσεις υπό θεραπεία μέσω βαθιάς αλληλούχισης σε ένα άτομο πριν τη μεταμόσχευση με μερική ανταπόκριση στη θεραπεία. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Επίδραση των πολυμορφισμών HCV κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας

Ενήλικος πληθυσμός

Ελήφθησαν αλληλουχίες NS5B κατά την έναρξη για 1.292 ασθενείς από μελέτες Φάσης 3 μέσω αλληλούχισης πληθυσμού και η υποκατάσταση S282T δεν ανιχνεύθηκε σε κανένα άτομο με διαθέσιμη αλληλουχία κατά την έναρξη. Σε μια ανάλυση που αξιολόγησε την επίδραση των πολυμορφισμών κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας οποιασδήποτε παραλλαγής HCV NS5B κατά την έναρξη και την έκβαση της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ελήφθησαν αλληλουχίες NS5B κατά την έναρξη για 47 ασθενείς στη μελέτη Φάσης 2. Μεταξύ αυτών, ένας ασθενής βρέθηκε ότι έχει την υποκατάσταση NS5B RAV (F289L). Αυτός ο ασθενής πέτυχε SVR12.

Διασταυρούμενη αντοχή

Ρεπλικόνια HCV που εκφράζουν τη συσχετιζόμενη με την αντοχή στο sofosbunivir υποκατάσταση S282T ήταν πλήρως ευαίσθητα σε άλλες κατηγορίες αντι-HCV παραγόντων. Το sofosbunivir διατήρησε τη δράση έναντι των NS5B υποκαταστάσεων L159F και L320F που συσχετίζονται με αντοχή σε άλλους νουκλεοσιδικούς αναστολείς. Το sofosbunivir ήταν πλήρως δραστικό έναντι υποκαταστάσεων που συσχετίζονται με αντοχή σε άλλα άμεσης δράσης αντιικά με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς NS5B, αναστολείς πρωτεάσης NS3 και αναστολείς NS5A.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του sofosbunivir αξιολογήθηκε σε πέντε μελέτες Φάσης 3 σε ένα σύνολο 1.568 ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπων 1 έως 6. Μία μελέτη πραγματοποιήθηκε σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1, 4, 5 ή 6 σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα 2a και ριμπαβιρίνη και οι άλλες τέσσερις μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 2 ή 3 σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη συμπεριλαμβανομένης

μίας μελέτης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, μίας μελέτης σε ασθενείς μη ανεκτικούς, μη επιλέξιμους ή απρόθυμους για να λάβουν ιντερφερόνη, μίας μελέτης σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αγωγή βασισμένη σε ιντερφερόνη και μίας μελέτης σε όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από το ιστορικό προηγούμενης θεραπείας ή την ικανότητα να λάβουν θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες είχαν αντιροπούμενη ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης κίρρωσης. Το sofosbuvir χορηγήθηκε σε δόση 400 mg εφάπαξ ημερησίως. Η δόση της ριμπαβιρίνης ήταν 1.000-1.200 mg ημερησίως με βάση το βάρος χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις και η δόση της πεγκιντερφερόνης άλφα 2a, όπου εφαρμόζεται, ήταν 180 μg την εβδομάδα. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν σταθερή σε κάθε μελέτη και δεν καθοδηγήθηκε από τα επίπεδα HCV RNA των ασθενών (χωρίς αλγόριθμο καθοδηγούμενο από την ανταπόκριση).

Οι τιμές HCV RNA στο πλάσμα μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με χρήση της δοκιμασίας COBAS TaqMan HCV (έκδοση 2.0), για χρήση με το «High Pure System». Ο προσδιορισμός είχε χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης (*lower limit of quantification*, LLOQ) 25 IU/ml. Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (*sustained virologic response*, SVR) ήταν το κύριο τελικό σημείο για τον καθορισμό του ποσοστού ίασης του HCV για όλες τις μελέτες, η οποία ορίστηκε ως HCV RNA χαμηλότερο από LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (SVR12).

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1, 4, 5 και 6

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες ασθενείς- NEUTRINO (μελέτη 110)

Η NEUTRINO ήταν μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, η οποία αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με sofosbuvir σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα 2a και ριμπαβιρίνη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 4, 5 ή 6.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία (n = 327) είχαν διάμεση ηλικία 54 έτη (εύρος: 19 έως 70), 64% των ασθενών ήταν άνδρες, 79% ήταν λευκοί, 17% ήταν μαύροι, 14% ήταν ισπανόφωνοι ή λατινοαμερικανοί, ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 29 kg/m² (εύρος: 18 έως 56 kg/m²), 78% είχαν HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερο από 6 log₁₀ IU/ml, 17% είχαν κίρρωση, 89% είχαν γονότυπο HCV 1 και 11% είχαν γονότυπο HCV 4, 5 ή 6. Ο Πίνακας 7 παρουσιάζει τα ποσοστά ανταπόκρισης για την ομάδα θεραπείας με sofosbuvir + πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη.

Πίνακας 7: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 εβδομάδες (n = 327)
Συνολικό SVR12	91% (296/327)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12	
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/327
Υποτροπή ^α	9% (28/326)
Άλλο ^β	1% (3/327)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης για επιλεγμένες υποομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Ποσοστά SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες στη μελέτη NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 εβδομάδες (n = 327)
Γονότυπος	
Γονότυπος 1	90% (262/292)
Γονότυπος 4, 5 ή 6	97% (34/35)
Κίρρωση	
Όχι	93% (253/273)
Ναι	80% (43/54)
Φυλή	
Μαύρη	87% (47/54)
Μη μαύρη	91% (249/273)

Τα ποσοστά SVR12 ήταν παρομοίως υψηλά σε ασθενείς με αλληλόμορφο IL28B C/C [94/95 (99%)] και αλληλόμορφο μη C/C (C/T ή T/T) [202/232 (87%)] κατά την έναρξη.

27/28 ασθενείς με γονότυπο 4 HCV πέτυχαν SVR12. Ένα μεμονωμένο άτομο με γονότυπο 5 και οι 6 ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 6 σε αυτήν τη μελέτη πέτυχαν SVR12.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 2 και 3

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες - FISSION (μελέτη 1231)

Η FISSION ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία, που αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με sofosbunivir και ριμπαβιρίνη σε σύγκριση με 24 εβδομάδες θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα 2a και ριμπαβιρίνη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 2 ή 3. Οι δόσεις ριμπαβιρίνης που χρησιμοποιήθηκαν στα σκέλη sofosbunivir + ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα 2a + ριμπαβιρίνης ήταν 1.000-1.200 mg/ημέρα με βάση το βάρος και 800 mg/ημέρα ανεξαρτήτως βάρους, αντίστοιχα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 και διαστρωματώθηκαν με βάση την κίρρωση (παρουσία έναντι απουσίας), γονότυπο HCV (2 έναντι 3) και επίπεδο HCV RNA κατά την έναρξη ($< 6 \log_{10}$ IU/ml έναντι $\geq 6 \log_{10}$ IU/ml). Ασθενείς με HCV γονότυπου 2 ή 3 εντάχθηκαν σε αναλογία περίπου 1:3.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία (n = 499) είχαν διάμεση ηλικία 50 έτη (εύρος: 19 έως 77), 66% των ασθενών ήταν άνδρες, 87% ήταν λευκοί, 3% ήταν μαύροι, 14% ήταν ισπανόφωνοι ή λατινοαμερικανοί, ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 28 kg/m² (εύρος: 17 έως 52 kg/m²), 57% είχαν επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερα από 6 log₁₀ IU/ml, 20% είχαν κίρρωση, 72% είχαν γονότυπο HCV 3. Ο Πίνακας 9 παρουσιάζει τα ποσοστά ανταπόκρισης για τις ομάδες θεραπείας με sofosbunivir + ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη.

Πίνακας 9: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη FISSION

	SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 256)^a	PEG+RBV 24 εβδομάδες (n = 243)
Συνολικό SVR12	67% (171/256)	67% (162/243)
Γονότυπος 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Γονότυπος 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Υποτροπή ^β	30% (76/252)	21% (46/217)
Άλλο ^γ	3% (8/256)	7% (17/243)

α. Η ανάλυση αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει 3 ασθενείς με HCV λοίμωξη ανασυνδυασμένου γονότυπου 2/1.

β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

γ. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Η διαφορά στα ποσοστά συνολικού SVR12 μεταξύ των ομάδων θεραπείας με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη ήταν 0,3% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: -7,5% έως 8,0%) και η μελέτη πληρούσε το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης για τους ασθενείς με κίρρωση κατά την έναρξη παρουσιάζονται στον Πίνακα 10 κατά γονότυπο HCV.

Πίνακας 10: Ποσοστά SVR12 κατά κίρρωση και γονότυπο στη μελέτη FISSION

	Γονότυπος 2		Γονότυπος 3	
	SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 73) ^α	PEG+RBV 24 εβδομάδες (n = 67)	SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 183)	PEG+RBV 24 εβδομάδες (n = 176)
Κίρρωση				
Όχι	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Ναι	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

α. Η ανάλυση αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει 3 ασθενείς με HCV λοίμωξη ανασυνδυασμένου γονότυπου 2/1.

Ενήλικες μη ανεκτικοί, μη επιλέξιμοι ή απρόθυμοι στην ιντερφερόνη - POSITRON (μελέτη 107)

Η POSITRON ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε 12 εβδομάδες θεραπείας με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη (n = 207) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (n = 71) σε ασθενείς που ήταν μη ανεκτικοί, μη επιλέξιμοι ή απρόθυμοι για να λάβουν ιντερφερόνη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:1 και διαστρωματώθηκαν με βάση την κίρρωση (παρουσία έναντι απουσίας).

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία (n = 278) είχαν διάμεση ηλικία 54 έτη (εύρος: 21 έως 75), 54% των ασθενών ήταν άνδρες, 91% ήταν λευκοί, 5% ήταν μαύροι, 11% ήταν ισπανόφωνοι ή λατινοαμερικανοί, ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 28 kg/m² (εύρος: 18 έως 53 kg/m²), 70% είχαν επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερα από 6 log₁₀ IU/ml, 16% είχαν κίρρωση, 49% είχαν γονότυπο HCV 3. Οι αναλογίες των ασθενών που ήταν μη ανεκτικοί, μη επιλέξιμοι ή απρόθυμοι για να λάβουν ιντερφερόνη ήταν 9%, 44% και 47%, αντίστοιχα. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για HCV (81,3%). Ο Πίνακας 11 παρουσιάζει τα ποσοστά ανταπόκρισης για τις ομάδες θεραπείας με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη και εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 11: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη POSITRON

	SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 207)	Εικονικό φάρμακο 12 εβδομάδες (n = 71)
Συνολικό SVR12	78% (161/207)	0/71
Γονότυπος 2	93% (101/109)	0/34
Γονότυπος 3	61% (60/98)	0/37
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/207	97% (69/71)
Υποτροπή ^α	20% (42/205)	0/0
Άλλο ^β	2% (4/207)	3% (2/71)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Το ποσοστό SVR12 στην ομάδα θεραπείας με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη ήταν στατιστικά σημαντικό όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο (p < 0,001).

Ο Πίνακας 12 παρουσιάζει την ανάλυση υποομάδων κατά γονότυπο για την κίρρωση και την ταξινόμηση ιντερφερόνης.

Πίνακας 12: Ποσοστά SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες κατά γονότυπο στη μελέτη POSITRON

	SOF+RBV 12 εβδομάδες	
	Γονότυπος 2 (n = 109)	Γονότυπος 3 (n = 98)
Κίρρωση		
Όχι	92% (85/92)	68% (57/84)
Ναι	94% (16/17)	21% (3/14)
Ταξινόμηση ιντερφερόνης		
Μη επιλέξιμοι	88% (36/41)	70% (33/47)
Μη ανεκτικοί	100% (9/9)	50% (4/8)
Απρόθυμοι	95% (56/59)	53% (23/43)

Ενήλικες που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία - FUSION (μελέτη 108)

Η FUSION ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη που αξιολόγησε 12 ή 16 εβδομάδες θεραπείας με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη σε ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR με προηγούμενη θεραπεία βασισμένη σε ιντερφερόνη (άτομα με υποτροπή ή μη ανταπόκριση). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 και διαστρωματώθηκαν με βάση την κίρρωση (παρουσία έναντι απουσίας) και γονότυπο HCV (2 έναντι 3).

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία (n = 201) είχαν διάμεση ηλικία 56 έτη (εύρος: 24 έως 70), 70% των ασθενών ήταν άνδρες, 87% ήταν λευκοί, 3% ήταν μαύροι, 9% ήταν ισπανόφωνοι ή λατινοαμερικανοί, ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 29 kg/m² (εύρος: 19 έως 44 kg/m²), 73% είχαν επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερα από 6 log₁₀ IU/ml, 34% είχαν κίρρωση, 63% είχαν γονότυπο HCV 3, 75% ήταν άτομα με προηγούμενη υποτροπή. Ο Πίνακας 13 παρουσιάζει τα ποσοστά ανταπόκρισης για τις ομάδες θεραπείας με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες και 16 εβδομάδες.

Πίνακας 13: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη FUSION

	SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 103) ^α	SOF+RBV 16 εβδομάδες (n = 98) ^α
Συνολικό SVR12	50% (51/103)	71% (70/98)
Γονότυπος 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Γονότυπος 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/103	0/98
Υποτροπή ^β	48% (49/103)	29% (28/98)
Άλλο ^γ	3% (3/103)	0/98

α. Η ανάλυση αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει 6 ασθενείς με HCV λοίμωξη ανασυνδυασμένου γονότυπου 2/1.

β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

γ. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει την ανάλυση υποομάδων κατά γονότυπο για την κίρρωση και την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία για HCV.

Πίνακας 14: Ποσοστά SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες κατά γονότυπο στη μελέτη FUSION

	Γονότυπος 2		Γονότυπος 3	
	SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 39)	SOF+RBV 16 εβδομάδες (n = 35)	SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 64)	SOF+RBV 16 εβδομάδες (n = 63)
Κίρρωση				
Όχι	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Ναι	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία για HCV				
Με υποτροπή	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Χωρίς ανταπόκριση	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες και ενήλικες που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία - VALENCE (μελέτη 133)

Η VALENCE ήταν μια μελέτη Φάσης 3, η οποία αξιολόγησε το sofosbuvir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη με βάση το βάρος για τη θεραπεία της HCV λοίμωξης γονότυπου 2 ή 3 στη θεραπεία πρωτοθεραπευόμενων ασθενών ή ασθενών που δεν πέτυχαν SVR με προηγούμενη θεραπεία βασισμένη σε ιντερφερόνη, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως άμεση σύγκριση του sofosbuvir και της ριμπαβιρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου για 12 εβδομάδες. Ωστόσο, με βάση τα προκύπτοντα δεδομένα, η μελέτη δεν έμεινε τυφλοποιημένη και όλοι οι ασθενείς με γονότυπο HCV 2 συνέχισαν να λαμβάνουν sofosbuvir και ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες, ενώ η θεραπεία για ασθενείς με γονότυπο HCV 3 επεκτάθηκε στις 24 εβδομάδες. Ένδεκα ασθενείς με γονότυπο HCV 3 είχαν ήδη ολοκληρώσει τη θεραπεία με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες κατά το χρόνο της τροποποίησης.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία (n = 419) είχαν διάμεση ηλικία 51 έτη (εύρος: 19 έως 74), 60% των ασθενών ήταν άνδρες, ο διάμεσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 25 kg/m² (εύρος: 17 έως 44 kg/m²), το μέσο επίπεδο HCV RNA κατά την έναρξη ήταν 6,4 log₁₀ IU/ml, 21% είχαν κίρρωση, 78% είχαν γονότυπο HCV 3, 65% ήταν άτομα με προηγούμενη υποτροπή. Ο Πίνακας 15 παρουσιάζει τα ποσοστά ανταπόκρισης για τις ομάδες θεραπείας με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες και 24 εβδομάδες.

Τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο δεν περιλαμβάνονται στους πίνακες, καθώς δεν πέτυχαν SVR12.

Πίνακας 15: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη VALENCE

	Γονότυπος 2 SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 73)	Γονότυπος 3 SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 11)	Γονότυπος 3 SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 250)
Συνολικό SVR12	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12			
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Υποτροπή ^α	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Άλλο ^β	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Ο Πίνακας 16 παρουσιάζει την ανάλυση υποομάδων κατά γονότυπο για κίρρωση και έκθεση σε προηγούμενη θεραπεία για HCV.

Πίνακας 16: Ποσοστά SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες κατά γονότυπο στη μελέτη VALENCE

	Γονότυπος 2 SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 73)	Γονότυπος 3 SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 250)
Πρωτοθεραπευόμενοι	97% (31/32)	93% (98/105)
Μη κίρρωτικοί	97% (29/30)	93% (86/92)
Κίρρωτικοί	100% (2/2)	92% (12/13)
Που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία	90% (37/41)	77% (112/145)
Μη κίρρωτικοί	91% (30/33)	85% (85/100)
Κίρρωτικοί	88% (7/8)	60% (27/45)

Συμφωνία μεταξύ SVR12 και SVR24

Η συμφωνία μεταξύ SVR12 και SVR24 (SVR 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας) μετά τη θεραπεία με sofosbuvir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή ριμπαβιρίνη και πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη καταδεικνύει θετική προγνωστική αξία 99% και αρνητική προγνωστική αξία 99%.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ειδικούς πληθυσμούςΕνήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα HCV/HIV λοίμωξη - PHOTON-1 (μελέτη 123)

Το sofosbuvir μελετήθηκε σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης που αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα 12 ή 24 εβδομάδων θεραπείας με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1, 2 ή 3 και συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη. Οι ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 ήταν είτε πρωτοθεραπευόμενοι είτε είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία, ενώ οι ασθενείς με γονότυπο 1 ήταν πρωτοθεραπευόμενοι. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 2 ή 3 και 24 εβδομάδες σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με HCV λοίμωξη γονότυπου 3, καθώς και ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1. Οι ασθενείς έλαβαν 400 mg sofosbuvir και ριμπαβιρίνη με βάση το βάρος (1.000 mg για ασθενείς που ζύγισαν < 75 kg ή 1.200 mg για ασθενείς που ζύγισαν ≥ 75 kg). Οι ασθενείς είτε δεν βρίσκονταν υπό αντιρετροϊκή θεραπεία με αριθμό κυττάρων CD4+ > 500 κύτταρα/mm³ είτε είχαν ιολογικά κατασταλαμένο HIV-1 με αριθμό κυττάρων CD4+ > 200 κύτταρα/mm³. 95% των ασθενών έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία κατά το χρόνο της ένταξης στη μελέτη. Τα προκαταρκτικά δεδομένα SVR12 είναι διαθέσιμα για 210 ασθενείς.

Ο Πίνακας 17 παρουσιάζει τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά γονότυπο και έκθεση σε προηγούμενη θεραπεία για HCV.

Πίνακας 17: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη PHOTON-1

	Γονότυπου 2/3 πρωτοθεραπευόμενοι SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 68)	Γονότυπου 2/3 που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 28)	Γονότυπου 1 πρωτοθεραπευόμενοι SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 114)
Συνολικό SVR12	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12			
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Υποτροπή ^α	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Άλλο ^β	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12 και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Ο Πίνακας 18 παρουσιάζει την ανάλυση υποομάδων κατά γονότυπο για κίρρωση.

Πίνακας 18: Ποσοστά SVR12 για επιλεγμένες υποομάδες κατά γονότυπο στη μελέτη PHOTON-1

	HCV γονότυπου 2		HCV γονότυπου 3	
	SOF+RBV 12 εβδομάδες TN (n = 26)	SOF+RBV 24 εβδομάδες TE (n = 15)	SOF+RBV 12 εβδομάδες TN (n = 42)	SOF+RBV 24 εβδομάδες TE (n = 13)
Συνολικά	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Απουσία κίρρωσης	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Κίρρωση	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN = πρωτοθεραπευόμενοι (*treatment-naïve*), TE = που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία (*treatment-experienced*).

Ενήλικες ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος - Μελέτη 2025

Το sofosbuvir μελετήθηκε σε ασθενείς με HCV λοίμωξη πριν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης που αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του sofosbuvir και της ριμπαβιρίνης που χορηγήθηκαν πριν τη μεταμόσχευση για την πρόληψη της επαναλοίμωξης με HCV μετά τη μεταμόσχευση. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν ιολογική ανταπόκριση μετά τη μεταμόσχευση (*post-transplant virologic response*, pTVR, HCV RNA < LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση). Ασθενείς με HCV λοίμωξη, ανεξαρτήτως γονότυπου, με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) που πληρούσαν τα κριτήρια MILAN έλαβαν 400 mg sofosbuvir και 1.000-1.200 mg ριμπαβιρίνης ημερησίως για μέγιστο χρονικό διάστημα 24 εβδομάδων, το οποίο ακολούθως τροποποιήθηκε σε 48 εβδομάδες ή μέχρι το χρόνο της μεταμόσχευσης ήπατος, όποιο συνέβη πρώτο. Μια ενδιάμεση ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε 61 ασθενείς που έλαβαν sofosbuvir και ριμπαβιρίνη· η πλειονότητα των ασθενών είχαν γονότυπο HCV 1, ενώ 44 ασθενείς ήταν Κατηγορίας A στην CPT και 17 ασθενείς ήταν Κατηγορίας B στην CPT. Από αυτούς τους 61 ασθενείς, 44 ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος μετά από έως 48 εβδομάδες θεραπείας με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη· 41 είχαν HCV RNA < LLOQ κατά το χρόνο της μεταμόσχευσης. Τα ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης των 41 ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν με HCV RNA < LLOQ περιγράφονται στον Πίνακα 19. Η διάρκεια της ιικής καταστολής πριν από τη μεταμόσχευση ήταν ο πλέον προγνωστικός παράγοντας για pTVR σε εκείνους τους ασθενείς με HCV RNA < LLOQ κατά το χρόνο της μεταμόσχευσης.

Πίνακας 19: Ιολογική ανταπόκριση μετά τη μεταμόσχευση σε ασθενείς με HCV RNA < LLOQ κατά το χρόνο της μεταμόσχευσης ήπατος

	Εβδομάδα 12 μετά τη μεταμόσχευση (pTVR) ^β
Ιολογική ανταπόκριση σε αξιολογήσιμους ασθενείς ^α	23/37 (62%)

α. Ως αξιολογήσιμοι ασθενείς ορίζονται εκείνοι που έχουν φθάσει το καθορισμένο χρονικό σημείο κατά το χρόνο της ενδιάμεσης ανάλυσης.

β. pTVR: ιολογική ανταπόκριση μετά τη μεταμόσχευση (HCV RNA < LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά τη διαδικασία).

Σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία στις 24 εβδομάδες, σύμφωνα με το πρωτόκολλο, η αναλογία υποτροπής ήταν 11/15.

Ενήλικες λήπτες μοσχεύματος ήπατος - Μελέτη 0126

Το sofosbuvir μελετήθηκε σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης που αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα 24 εβδομάδων θεραπείας με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη σε λήπτες μεταμόσχευσης ήπατος με χρόνια ηπατίτιδα C. Οι επιλέξιμοι ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών και είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος 6 έως 150 μήνες πριν τη διαλογή. Οι ασθενείς είχαν HCV RNA $\geq 10^4$ IU/ml κατά τη διαλογή και τεκμηριωμένα στοιχεία χρόνιας HCV λοίμωξης πριν τη μεταμόσχευση. Η δόση έναρξης της ριμπαβιρίνης ήταν 400 mg χορηγούμενα σε διαιρεμένη ημερήσια δόση. Εάν οι ασθενείς διατήρησαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης ≥ 12 g/dl, η δόση της ριμπαβιρίνης αυξήθηκε κατά τις εβδομάδες 2, 4 και έως κάθε 4 εβδομάδες μέχρι την επίτευξη της κατάλληλης δόσης με βάση το βάρος (1.000 mg ημερησίως σε ασθενείς < 75 kg, 1.200 mg ημερησίως σε ασθενείς ≥ 75 kg). Η διάμεση δόση της ριμπαβιρίνης ήταν 600 mg-800 mg ημερησίως κατά τις εβδομάδες 4-24.

Εντάχθηκαν σαράντα ασθενείς (33 με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 6 με HCV λοίμωξη γονότυπου 3 και 1 με HCV λοίμωξη γονότυπου 4), 35 από τους οποίους είχαν προηγουμένως αποτύχει σε θεραπεία με βάση την ιντερφερόνη και 16 από οι οποίοι είχαν κίρρωση. 28 από τους 40 (70%) ασθενείς πέτυχαν SVR12: 22/33 (73%) με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 6/6 (100%) με HCV λοίμωξη γονότυπου 3 και 0/1 (0%) με HCV λοίμωξη γονότυπου 4. Όλοι οι ασθενείς που πέτυχαν SVR12, πέτυχαν SVR24 και SVR48.

Επισκόπηση των εκβάσεων κατά θεραπευτική αγωγή και διάρκεια της θεραπείας: μια σύγκριση μεταξύ μελετών

Οι ακόλουθοι πίνακες (Πίνακας 20 έως Πίνακας 23) παρουσιάζουν δεδομένα από μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3 σχετικά με τη δοσολογία για να βοηθήσουν τους γιατρούς να καθορίσουν τη βέλτιστη αγωγή για μεμονωμένους ασθενείς.

Πίνακας 20: Εκβάσεις κατά θεραπευτική αγωγή και διάρκεια της θεραπείας: μια σύγκριση μεταξύ μελετών στην HCV λοίμωξη γονότυπου 1

Πληθυσμός ασθενών (Αριθμός/ονομασία μελέτης)	Αγωγή/Διάρκεια	Υποομάδα	Ποσοστό SVR12 % (n/N)
Πρωτοθεραπευόμενοι ^α (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	90% (262/292)
		Γονότυπος 1a	92% (206/225)
		Γονότυπος 1b	83% (55/66)
		Απουσία κίρρωσης	93% (253/273)
		Κίρρωση	80% (43/54)
Πρωτοθεραπευόμενοι και με συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 εβδομάδες	Συνολικά	76% (87/114)
		Γονότυπος 1a	82% (74/90)
		Γονότυπος 1b	54% (13/24)
		Απουσία κίρρωσης	77% (84/109)
		Κίρρωση	60% (3/5)
Πρωτοθεραπευόμενοι (QUANTUM ^β και 11-1-0258 ^β)	SOF+RBV 24 εβδομάδες	Συνολικά ^γ	65% (104/159)
		Γονότυπος 1a ^γ	69% (84/121)
		Γονότυπος 1b ^γ	53% (20/38)
		Απουσία κίρρωσης ^γ	68% (100/148)
		Κίρρωση ^γ	36% (4/11)

n = αριθμός ασθενών με ανταπόκριση SVR12, N = συνολικός αριθμός ασθενών ανά ομάδα.

α. Για ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία, δεν υπάρχουν δεδομένα με το συνδυασμό sofosbuvir, pegκιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται η θεραπεία αυτών των ασθενών και η πιθανή παράταση της διάρκειας της θεραπείας με sofosbuvir, pegκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη πέραν των 12 εβδομάδων και έως 24 εβδομάδες, ειδικά για εκείνες τις υποομάδες που έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες που συσχετίζονται ιστορικά με χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση στη θεραπεία με pegκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, προχωρημένη ίνωση/κίρρωση, υψηλές ιικές συγκεντρώσεις κατά την έναρξη, μαύρη φυλή, IL28B γονότυπος μη CC).

β. Αυτές είναι ερευνητικές ή μελέτης Φάσης 2. Οι εκβάσεις πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς οι αριθμοί των ατόμων είναι μικροί και τα ποσοστά SVR μπορεί να επηρεαστούν από την επιλογή των ασθενών.

γ. Συνοπτικά δεδομένα και από τις δύο μελέτες.

Πίνακας 21: Εκβάσεις κατά θεραπευτική αγωγή και διάρκεια της θεραπείας: μια σύγκριση μεταξύ μελετών στην HCV λοίμωξη γονότυπου 2

Πληθυσμός ασθενών (Αριθμός/ονομασία μελέτης)	Αγωγή/Διάρκεια	Υποομάδα	Ποσοστό SVR12 % (n/N)
Πρωτοθεραπευόμενοι (FISSION)	SOF+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	95% (69/73)
		Απουσία κίρρωσης	97% (59/61)
		Κίρρωση	83% (10/12)
Μη ανεκτικοί, μη επιλέξιμοι ή απρόθυμοι στην ιντερφερόνη (POSITRON)	SOF+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	93% (101/109)
		Απουσία κίρρωσης	92% (85/92)
		Κίρρωση	94% (16/17)
Που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία (FUSION)	SOF+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	82% (32/39)
		Απουσία κίρρωσης	90% (26/29)
		Κίρρωση	60% (6/10)
Πρωτοθεραπευόμενοι (VALENCE)	SOF+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	97% (31/32)
		Απουσία κίρρωσης	97% (29/30)
		Κίρρωση	100% (2/2)
Που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία (VALENCE)	SOF+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	90% (37/41)
		Απουσία κίρρωσης	91% (30/33)
		Κίρρωση	88% (7/8)
Που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία (FUSION)	SOF+RBV 16 εβδομάδες	Συνολικά	89% (31/35)
		Απουσία κίρρωσης	92% (24/26)
		Κίρρωση	78% (7/9)
Πρωτοθεραπευόμενοι με συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	88% (23/26)
		Απουσία κίρρωσης	88% (22/25)
		Κίρρωση	100% (1/1)
Που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 εβδομάδες	Συνολικά ^α	93% (14/15)
		Απουσία κίρρωσης ^α	92% (12/13)
		Κίρρωση ^α	100% (2/2)
Πρωτοθεραπευόμενοι (ELECTRON ^β και PROTON ^β)	SOF+PEG+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά ^γ	96% (25/26)
		Απουσία κίρρωσης	100% (9/9)
Που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία (LONESTAR-2 ^β)	SOF+PEG+RBV 12 εβδομάδες	Κίρρωση	93% (13/14)

n = αριθμός ασθενών με ανταπόκριση SVR12, N = συνολικός αριθμός ασθενών ανά ομάδα.

α. Αυτά τα δεδομένα είναι προκαταρκτικά.

β. Αυτές είναι ερευνητικές ή μελέτες Φάσης 2. Οι εκβάσεις πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς οι αριθμοί των ατόμων είναι μικροί και τα ποσοστά SVR μπορεί να επηρεαστούν από την επιλογή των ασθενών. Στη μελέτη ELECTRON (N = 11), η διάρκεια της θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα κυμαινόταν από 4-12 εβδομάδες σε συνδυασμό με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη.

γ. Όλοι οι ασθενείς ήταν μη κίρρωτικοί σε αυτές τις δύο μελέτες.

Πίνακας 22: Εκβάσεις κατά θεραπευτική αγωγή και διάρκεια της θεραπείας: μια σύγκριση μεταξύ μελετών στην HCV λοίμωξη γονότυπου 3

Πληθυσμός ασθενών (Αριθμός/ονομασία μελέτης)	Αγωγή/Διάρκεια	Υποομάδα	Ποσοστό SVR12 % (n/N)
Πρωτοθεραπευόμενοι (FISSION)	SOF+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	56% (102/183)
		Απουσία κίρρωσης	61% (89/145)
		Κίρρωση	34% (13/38)
Μη ανεκτικοί, μη επιλέξιμοι ή	SOF+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	61% (60/98)

Πληθυσμός ασθενών (Αριθμός/ονομασία μελέτης)	Αγωγή/Διάρκεια	Υποομάδα	Ποσοστό SVR12 % (n/N)
απρόθυμοι στην ιντερφερόνη (POSITRON)		Απουσία κίρρωσης	68% (57/84)
		Κίρρωση	21% (3/14)
Που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία (FUSION)	SOF+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	30% (19/64)
		Απουσία κίρρωσης	37% (14/38)
		Κίρρωση	19% (5/26)
Που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία (FUSION)	SOF+RBV 16 εβδομάδες	Συνολικά	62% (39/63)
		Απουσία κίρρωσης	63% (25/40)
		Κίρρωση	61% (14/23)
Πρωτοθεραπευόμενοι (VALENCE)	SOF+RBV 24 εβδομάδες	Συνολικά	93% (98/105)
		Απουσία κίρρωσης	94% (86/92)
		Κίρρωση	92% (12/13)
Που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία (VALENCE)	SOF+RBV 24 εβδομάδες	Συνολικά	77% (112/145)
		Απουσία κίρρωσης	85% (85/100)
		Κίρρωση	60% (27/45)
Πρωτοθεραπευόμενοι με συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	67% (28/42)
		Απουσία κίρρωσης	67% (24/36)
		Κίρρωση	67% (4/6)
Που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 εβδομάδες	Συνολικά ^α	92% (12/13)
		Απουσία κίρρωσης ^α	100% (8/8)
		Κίρρωση ^α	80% (4/5)
Πρωτοθεραπευόμενοι (ELECTRON ^β και PROTON ^β)	SOF+PEG+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά ^γ	97% (38/39)
Που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία (LONESTAR-2 ^β)	SOF+PEG+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	83% (20/24)
		Απουσία κίρρωσης	83% (10/12)
		Κίρρωση	83% (10/12)

n = αριθμός ασθενών με ανταπόκριση SVR12, N = συνολικός αριθμός ασθενών ανά ομάδα.

α. Αυτά τα δεδομένα είναι προκαταρκτικά.

β. Αυτές είναι ερευνητικές ή μελέτες Φάσης 2. Οι εκβάσεις πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς οι αριθμοί των ατόμων είναι μικροί και τα ποσοστά SVR μπορεί να επηρεαστούν από την επιλογή των ασθενών. Στη μελέτη ELECTRON (N = 11), η διάρκεια της θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα κυμαινόταν από 4-12 εβδομάδες σε συνδυασμό με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη.

γ. Όλοι οι ασθενείς ήταν μη κίρρωτικοί σε αυτές τις δύο μελέτες.

Πίνακας 23: Εκβάσεις κατά θεραπευτική αγωγή και διάρκεια της θεραπείας: μια σύγκριση μεταξύ μελετών στην HCV λοίμωξη γονότυπου 4, 5 και 6

Πληθυσμός ασθενών (Αριθμός/ονομασία μελέτης)	Αγωγή/Διάρκεια	Υποομάδα	Ποσοστό SVR12 % (n/N)
Πρωτοθεραπευόμενοι (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 εβδομάδες	Συνολικά	97% (34/35)
		Απουσία κίρρωσης	100% (33/33)
		Κίρρωση	50% (1/2)

n = αριθμός ασθενών με ανταπόκριση SVR12, N = συνολικός αριθμός ασθενών ανά ομάδα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του sofosbuvir σε ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με HCV λοίμωξη αξιολογήθηκε σε μια κλινική δοκιμή ανοικτής επισήμανσης, Φάσης 2, στην οποία εντάχθηκαν 50 ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη γονότυπου 2 (n = 13) ή γονότυπου 3 (n = 37). Οι ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 2 ή 3 στη δοκιμή έλαβαν θεραπεία με sofosbuvir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για 12 ή 24 εβδομάδες, αντίστοιχα.

Από τους 50 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 15 έτη (εύρος: 12 έως 17), 42% των ασθενών ήταν γυναίκες, 90% ήταν λευκοί, 4% ήταν μαύροι, 2% ήταν Ασιάτες, 4% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικανοί, ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 22 kg/m² (εύρος: 16 έως 32 kg/m²), 18% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. 66% είχαν επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερα ή ίσα με 800.000 IU/ml, 74% των ασθενών είχαν αλληλόμορφα IL28B μη CC (CT ή TT) και κανένας ασθενής δεν είχε γνωστή κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (69%) είχαν προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR12 ήταν 100% (13/13) στους ασθενείς με γονότυπο 2 και 97% (36/37) στους ασθενείς με γονότυπο 3. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία ή υποτροπή. Ένας ασθενής με HCV λοίμωξη γονότυπου 3 πέτυχε SVR4 αλλά δεν επέστρεψε για την επίσκεψη SVR12.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το sofosbuvir είναι ένα νουκλεοτιδικό προφάρμακο το οποίο μεταβολίζεται εκτεταμένα. Ο ενεργός μεταβολίτης σχηματίζεται στα ηπατοκύτταρα και δεν παρατηρείται στο πλάσμα. Ο επικρατέστερος (> 90%) μεταβολίτης, GS-331007, είναι ανενεργός. Σχηματίζεται μέσω διαδοχικών και παράλληλων οδών με το σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη.

Απορρόφηση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir και του επικρατέστερου κυκλοφορούντα μεταβολίτη GS-331007 έχουν αξιολογηθεί σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Μετά την από του στόματος χορήγηση, το sofosbuvir απορροφήθηκε ταχέως και η ανώτατη συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρήθηκε ~0,5-2 ώρες μετά τη δόση, ανεξαρτήτως επιπέδου δόσης. Η ανώτατη συγκέντρωση στο πλάσμα του GS-331007 παρατηρήθηκε μεταξύ 2 και 4 ωρών μετά τη δόση. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη με HCV γονότυπου 1 έως 6 (n = 986), η AUC₀₋₂₄ σταθεροποιημένης κατάστασης για το sofosbuvir και το GS-331007 ήταν 1.010 ng•h/ml και 7.200 ng•h/ml, αντίστοιχα. Σε σχέση με υγιή άτομα (n = 284), η AUC₀₋₂₄ του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν 57% υψηλότερη και 39% χαμηλότερη, αντίστοιχα, στους ασθενείς με HCV λοίμωξη.

Επιδράσεις της τροφής

Σε σχέση με καταστάσεις νηστείας, η χορήγηση εφάπαξ δόσης sofosbuvir με ένα τυποποιημένο γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά επιβράδυνε το ρυθμό απορρόφησης του sofosbuvir. Ο βαθμός απορρόφησης του sofosbuvir αυξήθηκε περίπου 1,8 φορές, με ελάχιστη επίδραση στην ανώτατη συγκέντρωση. Η έκθεση στο GS-331007 δεν άλλαξε υπό την παρουσία γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά.

Κατανομή

Το sofosbuvir δεν είναι υπόστρωμα για μεταφορείς ηπατικής πρόσληψης, πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 ή 1B3, και μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT) 1. Ενώ υπόκειται σε ενεργή σωληναριακή απέκκριση, ο GS-331007 δεν είναι υπόστρωμα για νεφρικούς μεταφορείς συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT) 1 ή 3, του OCT2, MRP2, P-gp, BCRP ή MATE1. Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι αναστολείς των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 και OCT1. Ο GS-331007 δεν είναι αναστολέας των OAT1, OCT2, και MATE1.

Το sofosbuvir συνδέεται κατά περίπου 85% στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος (δεδομένα *ex vivo*) και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 1 µg/ml έως 20 µg/ml. Η σύνδεση του GS-331007 σε πρωτεΐνες ήταν ελάχιστη στο ανθρώπινο πλάσμα. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της ¹⁴C-ραδιενέργειας ήταν περίπου 0,7.

Βιομετασχηματισμός

Το sofosbuvir μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό νουκλεοτιδικό ανάλογο GS-461203. Η οδός μεταβολικής ενεργοποίησης περιλαμβάνει

τη διαδοχική υδρόλυση της καρβοξυλεστερικής ομάδας που καταλύεται από την ανθρώπινη καθεψίνη Α (CatA) ή καρβοξυλεστεράση 1 (CES1) και τη διάσπαση του φωσφοραμιδικού από το νουκλεοτίδιο της πρωτεΐνης δέσμευσης τριάδας ιστιδίνης 1 (HINT1) ακολουθούμενη από φωσφορυλίωση μέσω της οδού βιοσύνθεσης νουκλεοτιδίων της πυριμιδίνης. Η αποφωσφορυλίωση οδηγεί στο σχηματισμό του νουκλεοσιδικού μεταβολίτη GS-331007 που δεν μπορεί να επαναφωσφορυλωθεί αποτελεσματικά και δεν έχει αντι-HCV δραστικότητα *in vitro*. Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι υποστρώματα ή αναστολείς των ενζύμων UGT1A1 ή CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, το sofosbuvir και ο GS-331007 αποτελούσαν περίπου το 4% και > 90% της σχετιζόμενης με το φάρμακο συστηματικής έκθεσης (άθροισμα της μοριακής προσαρμοσμένης για το σωματικό βάρος AUC του sofosbuvir και των μεταβολιτών του), αντίστοιχα.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, η μέση συνολική ανάκτηση της δόσης ήταν μεγαλύτερη από 92%, αποτελούμενη από περίπου 80%, 14% και 2,5% ανάκτηση στα ούρα, στα κόπρανα και στον εκπνεόμενο αέρα, αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης του sofosbuvir που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν GS-331007 (78%) ενώ το 3,5% ανακτήθηκε ως sofosbuvir. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νεφρική κάθαρση είναι η κύρια οδός αποβολής για τον GS-331007 με ένα μεγάλο μέρος να απεκκρίνεται ενεργά. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν 0,4 και 27 ώρες αντίστοιχα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η γραμμικότητα της δόσης του sofosbuvir και του κύριου μεταβολίτη του, GS-331007, αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας. Οι AUC του sofosbuvir και του GS-331007 είναι σχεδόν ανάλογες προς τη δόση στο εύρος δόσης 200 mg έως 400 mg.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Φύλο και φυλή

Δεν αναγνωρίστηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φύλου ή φυλής για το sofosbuvir και τον GS-331007.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη έδειξε ότι εντός του ηλικιακού εύρους (19 έως 75 ετών) που αναλύθηκε, η ηλικία δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir και στον GS-331007. Οι κλινικές μελέτες του sofosbuvir συμπεριέλαβαν 65 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών ήταν παρόμοια με εκείνα των νεότερων ασθενών σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν σε HCV αρνητικούς ασθενείς με ήπια (eGFR \geq 50 και < 80 ml/min/1,73 m²), μέτρια (eGFR \geq 30 και < 50 ml/min/1,73 m²), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) και ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir. Σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²), η AUC_{0-inf} του sofosbuvir ήταν 61%, 107% και 171% υψηλότερη στην ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ενώ η AUC_{0-inf} του GS-331007 ήταν 55%, 88% και 451% υψηλότερη, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η AUC_{0-inf} του sofosbuvir ήταν 28% υψηλότερη όταν το sofosbuvir δοσολογήθηκε 1 ώρα πριν την αιμοδιύλιση σε σύγκριση με 60% υψηλότερη όταν το sofosbuvir δόθηκε 1 ώρα μετά την αιμοδιύλιση. Η AUC_{0-inf} του GS-331007 σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστεί αξιόπιστα. Ωστόσο, τα δεδομένα υποδεικνύουν τουλάχιστον κατά 10 φορές και 20 φορές υψηλότερη έκθεση στον GS-331007 σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα όταν το Sotaldi χορηγήθηκε 1 ώρα πριν ή 1 ώρα μετά την αιμοδιύλιση, αντίστοιχα.

Η αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρύνει αποτελεσματικά (ποσοστό εξαγωγής 53%) τον επικρατέστερο κυκλοφορούντα μεταβολίτη GS-331007. Μια 4ωρη συνεδρία αιμοδιύλισης αφαίρεσε περίπου το 18% της δόσης που χορηγήθηκε. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια του Sovaldi δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν μετά από τη χορήγηση δόσης 7 ημερών 400 mg sofosbuvir σε ασθενείς με HCV λοίμωξη με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η AUC₀₋₂₄ του sofosbuvir ήταν 126% και 143% υψηλότερη στη μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ η AUC₀₋₂₄ του GS-331007 ήταν 18% και 9% υψηλότερη, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη υπέδειξε ότι η κίρρωση δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir και στο GS-331007. Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir για ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι εκθέσεις του sofosbuvir και του GS-331007 σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών ήταν παρόμοιες με εκείνες σε ενήλικες από μελέτες Φάσης 2/3 μετά τη χορήγηση sofosbuvir (400 mg). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir και του GS-331007 δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 12 ετών.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η αποτελεσματικότητα, από την άποψη της ταχείας ιολογικής ανταπόκρισης, έχει καταδειχθεί ότι συσχετίζεται με την έκθεση στο sofosbuvir καθώς και στο GS-331007. Ωστόσο, καμία από αυτές τις οντότητες δεν έχει καταδειχθεί ότι αποτελεί γενικό υποκατάστατο δείκτη για την αποτελεσματικότητα (SVR12) στη θεραπευτική δόση των 400 mg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, υψηλές δόσεις του 1:1 διαστερομερούς μείγματος προκάλεσαν ανεπιθύμητες ηπατικές (σκύλοι) και καρδιακές (αρουραίοι) ενέργειες και γαστρεντερικές αντιδράσεις (σκύλοι). Η έκθεση στο sofosbuvir στις μελέτες σε τρωκτικά δεν κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί πιθανώς λόγω της υψηλής δραστηριότητας της εστεράσης. Ωστόσο, η έκθεση στον κύριο μεταβολίτη GS-331007 στη δυσμενή δόση ήταν κατά 29 φορές (αρουραίοι) και 123 φορές (σκύλοι) υψηλότερη από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα στο ήπαρ ή στην καρδιά σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε εκθέσεις 9 φορές (αρουραίοι) και 27 φορές (σκύλοι) υψηλότερες από την κλινική έκθεση.

Το sofosbuvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε ποντικούς.

Μελέτες καρκινογόνου δράσης σε ποντικούς και αρουραίους δεν υποδεικνύουν καμία ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση του sofosbuvir χορηγούμενου σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα στους ποντικούς και 750 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους. Η έκθεση στο GS-331007 σε αυτές τις μελέτες ήταν έως και 30 φορές (ποντικοί) και 15 φορές (αρουραίοι) υψηλότερη από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir.

Το sofosbuvir δεν είχε καμία επίδραση στη βιωσιμότητα των εμβρύων/κυημάτων ή στη γονιμότητα στους αρουραίους και δεν ήταν τερατογόνο στις μελέτες ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων στους αρουραίους. Στις μελέτες σε κουνέλια, η έκθεση στο sofosbuvir ήταν 9 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη κλινική έκθεση. Στις μελέτες σε αρουραίους, η έκθεση στο sofosbuvir δεν κατέστη δυνατό να προσδιοριστεί αλλά τα όρια έκθεσης με βάση τον κύριο ανθρώπινο μεταβολίτη κυμάνθηκαν από 8 έως 28 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir.

Ουσίες προερχόμενες από το sofosbuvir μεταφέρθηκαν διαμέσου του πλακούντα σε έγκυους αρουραίους και στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου (E551)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)

Ταλκ (E553b)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία Sivaldi παρέχονται σε φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχουν 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος και πολυεστερικό σπείρωμα.

Είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 84 (3 φιάλες με 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/894/001
EU/1/13/894/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill, County Cork
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για την αξιολόγηση της επανεμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος συνδεδεμένου με το Sovaldi, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει μια διερευνητική μελέτη ασφάλειας χρησιμοποιώντας δεδομένα προερχόμενα από κούρτη καλά ορισμένης ομάδας ασθενών, με βάση συμφωνημένο πρωτόκολλο, και θα υποβάλλει τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης. Η τελική έκθεση της μελέτης θα υποβληθεί έως το:	2ο Τρίμηνο 2021

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sovaldi 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sofosbuvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
84 (3 φιάλες με 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/894/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/894/002 84 (3 φιάλες με 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sovaldi [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Sovaldi 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία sofosbuvir

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Sovaldi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sovaldi
3. Πώς να πάρετε το Sovaldi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sovaldi
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sovaldi και ποια είναι η χρήση του

Το Sovaldi περιέχει τη δραστική ουσία sofosbuvir που χορηγείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C σε ενήλικες και εφήβους από την ηλικία των 12 έως την ηλικία των 18 ετών.

Η ηπατίτιδα C είναι μια λοίμωξη του ήπατος που προκαλείται από έναν ιό. Αυτό το φάρμακο δρα μειώνοντας την ποσότητα του ιού της ηπατίτιδας C στο σώμα σας και αφαιρώντας τον ιό από το αίμα σας κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου.

Το Sovaldi λαμβάνεται πάντα με άλλα φάρμακα. Δεν θα δράσει από μόνο του. Συνήθως λαμβάνεται με:

- Ριμπαβιρίνη ή
- Πεγκιντεροφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη

Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα άλλα φάρμακα που θα παίρνετε μαζί με το Sovaldi. Εάν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με τα φάρμακά σας, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sovaldi

Μην πάρετε το Sovaldi

- σε περίπτωση αλλεργίας στο sofosbuvir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).

→Εάν αυτό εφαρμόζεται σε σας, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.

- **Εάν παίρνετε επί του παρόντος οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:**
 - **Ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη** (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης),
 - **Υπερικό** (βαλσαμόχορτο / St. John's wort / *Hypericum perforatum* – φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
 - **Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Sovaldi λαμβάνεται πάντα με άλλα φάρμακα (βλ. παράγραφο 1 παραπάνω). Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν:

- Λαμβάνετε επί του παρόντος, ή έχετε λάβει τους τελευταίους μήνες, αμιοδαρόνη για τη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού (εάν έχετε λάβει αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας)
- Έχετε άλλα ηπατικά προβλήματα εκτός από ηπατίτιδα C, π.χ. εάν είστε σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος
- Έχετε σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά
- Έχετε νεφρικά προβλήματα. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα ή εάν υποβάλλεστε σε νεφρική κάθαρση, καθώς οι επιδράσεις του Sovaldi σε ασθενείς με σοβαρά νεφρικά προβλήματα δεν έχουν ελεγχθεί πλήρως.

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για καρδιακά προβλήματα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίζετε:

- δυσκολία στην αναπνοή ή επιδείνωση τυχόν δυσκολίας στην αναπνοή που έχετε ήδη
- αίσθημα ζάλης
- αίσθημα παλμών
- λιποθυμία

Εξετάσεις αίματος

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία σας με το Sovaldi. Αυτό γίνεται έτσι ώστε ο γιατρός σας να μπορέσει να:

- Αποφασίσει ποια άλλα φάρμακα πρέπει να πάρετε μαζί με το Sovaldi και για πόσο χρονικό διάστημα,
- Επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία σας έχει λειτουργήσει και δεν έχετε πλέον τον ιό της ηπατίτιδας C.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Η χρήση του Sovaldi σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Sovaldi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φυτικά φάρμακα και φάρμακα που διατίθενται χωρίς συνταγή.

Η βαρφαρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης K και χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματος.

Ειδικότερα, μην πάρετε το Sovaldi εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Οξικαρβαζεπίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων),

- Μοδαφινίλη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία ατόμων με ναρκοληψία που βοηθά να παραμένουν σε εγρήγορση).

Ο λόγος είναι ότι αυτά κάνουν το Sovaldi να δρα λιγότερο καλά.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Αμιοδαρόνη για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού.

Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Κύηση και αντισύλληψη

Η κύηση πρέπει να αποφεύγεται λόγω της χρήσης του Sovaldi μαζί με ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να είναι πολύ επιβλαβής για ένα αγέννητο μωρό. Συνεπώς, εσείς και ο/η σύντροφός σας πρέπει να λαμβάνετε ειδικές προφυλάξεις στη σεξουαλική δραστηριότητα εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα να συμβεί κύηση.

- Το Sovaldi χρησιμοποιείται συνήθως μαζί με ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Είναι επομένως πολύ σημαντικό εσείς (ή η σύντροφός σας) **να μη μείνετε έγκυος** κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας.
- Εσείς ή ο/η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης **κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά από αυτήν**. Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε την παράγραφο «Κύηση» στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης πολύ προσεκτικά. Ρωτήστε τον γιατρό σας για μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης που είναι κατάλληλη για σας.
- Εάν εσείς ή η σύντροφός σας μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Sovaldi ή στους μήνες που θα ακολουθήσουν, πρέπει να **επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως**.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Sovaldi. Δεν είναι γνωστό εάν το sofosbuvir, η δραστική ουσία του Sovaldi, περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Κατά τη λήψη του Sovaldi μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C, οι ασθενείς ανέφεραν κόπωση, ζάλη, θαμπή όραση και μειωμένη προσοχή. Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Sovaldi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση είναι **ένα δισκίο μία φορά την ημέρα** με τροφή. Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να παίρνετε το Sovaldi.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μην μασάτε, συνθλίβετε ή διαιρείτε το δισκίο καθώς έχει πολύ πικρή γεύση. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε προβλήματα να καταπιείτε τα δισκία.

Το Sovaldi πρέπει πάντα να λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για χρήση κατά της ηπατίτιδας C.

Εάν κάνετε εμετό μέσα σε **λιγότερο από 2 ώρες** αφότου πάρετε το Sovaldi, πάρτε ένα άλλο δισκίο. Εάν κάνετε εμετό μετά από **περισσότερες από 2 ώρες** αφότου το πάρετε, δεν χρειάζεται να πάρετε ένα άλλο δισκίο μέχρι το επόμενο κανονικά προγραμματισμένο δισκίο σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sovaldi από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή με το κοντινότερο τμήμα επειγόντων περιστατικών αμέσως για συμβουλές. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sovaldi

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε μια δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν τυχόν παραλείψετε μια δόση:

- **και το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Sovaldi, πρέπει να πάρετε το δισκίο το συντομότερο δυνατόν. Κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη σας ώρα.
- **και το παρατηρήσετε μετά από 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Sovaldi, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα).

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Sovaldi

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν δεν σας πει ο γιατρός σας. Είναι πολύ σημαντικό να ολοκληρώσετε τον πλήρη κύκλο θεραπείας για να δώσετε στα φάρμακα τις καλύτερες πιθανότητες να θεραπεύσουν τη λοίμωξή σας από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όταν παίρνετε το Sovaldi σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (συμπεριλαμβανομένης της ντακλατασβίρης, της σιμεπρεβίρης και της λεντιπασβίρης) και αμιοδαρόνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για καρδιακά προβλήματα), μπορεί να παρουσιάσετε μία ή περισσότερες από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- αργό ή ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό ή προβλήματα καρδιακού ρυθμού
 - δυσκολία στην αναπνοή ή επιδείνωση τυχόν δυσκολίας στην αναπνοή που έχετε ήδη
- Ενημερώστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας αν διαπιστώσετε κάποια από τις ανωτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Όταν παίρνετε το Sovaldi μαζί με ριμπαβιρίνη ή μαζί με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, μπορεί να παρουσιάσετε μία ή περισσότερες από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πυρετός, ρίγη, γριπώδη συμπτώματα
- διάρροια, ναυτία, έμετος
- πρόβλημα με τον ύπνο (αϋπνία)
- αίσθημα κόπωσης και ευερεθιστότητας
- πονοκέφαλος
- εξάνθημα, κνησμός στο δέρμα
- απώλεια όρεξης
- αίσθημα ζάλης
- μυϊκά άλγη και πόνοι, πόνος στις αρθρώσεις
- δύσπνοια, βήχας

Οι εξετάσεις αίματος μπορεί επίσης να δείξουν:

- χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)· τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα κόπωσης, πονοκεφάλους, δύσπνοια κατά τη σωματική άσκηση
- χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)· τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν συχνότερες λοιμώξεις από ό,τι συνήθως, συμπεριλαμβανομένου πυρετού και ρίγους ή πονόλαιμου ή στοματικών ελκών
- χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων
- μεταβολές στο ήπαρ (όπως φαίνονται από τις αυξημένες ποσότητες στο αίμα μιας ουσίας που ονομάζεται χολερυθρίνη)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μεταβολές στη διάθεση, αίσθημα κατάθλιψης, αίσθημα ανησυχίας και αίσθημα ταραχής
- θαμπή όραση
- σοβαροί πονοκέφαλοι (ημικρανία), απώλεια μνήμης, απώλεια συγκέντρωσης
- απώλεια σωματικού βάρους
- δύσπνοια κατά τη σωματική άσκηση
- στομαχική δυσφορία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, δυσπεψία, όξινη παλινδρόμηση
- απώλεια μαλλιών και αραίωση μαλλιών
- ξηροδερμία
- οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί
- θωρακικός πόνος, αίσθημα αδυναμίας
- κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)

→Εάν οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες γίνονται σοβαρές, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Sovaldi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sovaldi

- Η δραστική ουσία είναι το sofosbuvir. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir.

- **Τα άλλα συστατικά είναι**

Πυρήνας δισκίου:

Μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τακ, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου.

Εμφάνιση του Sivaldi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινα, σχήματος καψακίου δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «7977» στην άλλη πλευρά.

Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος (αποξηραντικός παράγοντας) που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθά στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή κάνιστρο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 84 (3 φιάλες με 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česka 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

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

Ελλάδα

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

España

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

France

Gilead Sciences
Tel: + 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
Simi: + 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 Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>