ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sovaldi 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film gialla, a forma di capsula, di dimensioni 20 mm x 9 mm, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "7977" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sovaldi è indicato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (*chronic hepatitis C*, CHC) negli adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per il genotipo del virus dell'epatite C (HCV), vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Sovaldi deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da CHC.

Posologia
La dose raccomandata è una compressa da 400 mg per via orale una volta al giorno, da assumersi con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

Sovaldi deve essere usato in associazione ad altri medicinali. La monoterapia con Sovaldi non è raccomandata (vedere paragrafo 5.1). Si rimanda anche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali usati in associazione con Sovaldi. Il(i) medicinale(i) raccomandato(i) da somministrare insieme con Sovaldi e la durata del trattamento per la terapia di associazione sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1: Medicinale(i) raccomandato(i) da somministrare insieme con Sovaldi e durata del trattamento per la terapia di associazione

Popolazione di pazienti*	**Trattamento**	**Durata**
Pazienti con CHC di genotipo 1, 4, 5 o 6	Sovaldi + ribavirina + peginterferone alfa	12 settimane[a, b]
	Sovaldi + ribavirina Da utilizzare solo per i pazienti non eleggibili o intolleranti a peginterferone alfa (vedere paragrafo 4.4)	24 settimane
Pazienti con CHC di genotipo 2	Sovaldi + ribavirina	12 settimane[b]
Pazienti con CHC di genotipo 3	Sovaldi + ribavirina + peginterferone alfa	12 settimane[b]
	Sovaldi + ribavirina	24 settimane
Pazienti con CHC in attesa di trapianto di fegato	Sovaldi + ribavirina	Fino al trapianto di fegato[c]

*Include i pazienti con co-infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

a. Per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati, non esistono dati relativi all'associazione di Sovaldi, ribavirina e peginterferone alfa (vedere paragrafo 4.4).

b. Si deve prendere in considerazione la possibilità di estendere la durata della terapia oltre 12 settimane e fino a 24 settimane, specialmente per i sottogruppi che presentano uno o più fattori storicamente associati a bassi tassi di risposta alle terapie a base di interferone (ad es. fibrosi/cirrosi avanzata, concentrazioni virali basali elevate, etnia nera, genotipo IL28B non-CC, precedente assenza di risposta alla terapia con peginterferone alfa e ribavirina).

c. Vedere Popolazioni particolari di pazienti: Pazienti in attesa di trapianto di fegato.

La dose di ribavirina, usata in associazione con Sovaldi, si basa sul peso corporeo (<75 kg = 1.000 mg e ≥75 kg = 1.200 mg) e deve essere somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, con del cibo.

Per quanto riguarda la somministrazione in associazione con altri antivirali ad azione diretta nei confronti dell'HCV, vedere paragrafo 4.4.

Modifiche della dose
Non è raccomandata una riduzione della dose di Sovaldi.

Qualora sofosbuvir sia usato in associazione con peginterferone alfa e un paziente presenti una reazione avversa grave potenzialmente correlata a questo farmaco, la dose di peginterferone alfa deve essere ridotta o la somministrazione deve essere interrotta. Per ulteriori informazioni sulla riduzione della dose e/o sull'interruzione della somministrazione di peginterferone alfa si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di peginterferone alfa.

Qualora un paziente presenti una reazione avversa grave potenzialmente correlata a ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o la somministrazione deve essere interrotta, se necessario, fino a che la reazione avversa non sia regredita o risulti di minore entità. Nella Tabella 2 sono riportate indicazioni sulle modifiche della dose e l'interruzione della somministrazione sulla base della concentrazione di emoglobina e della funzione cardiaca del paziente.

Tabella 2: Indicazioni sulle modifiche della dose di ribavirina in caso di somministrazione in associazione con Sovaldi

Analisi di laboratorio	Ridurre la dose di ribavirina a 600 mg/die se:	Interrompere la somministrazione di ribavirina se:
Emoglobina nei soggetti senza patologia cardiaca	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Emoglobina nei soggetti con patologia cardiaca stabile all'anamnesi	riduzione dell'emoglobina ≥2 g/dL in un qualsiasi periodo di trattamento di 4 settimane	<12 g/dL nonostante 4 settimane a dose ridotta

Una volta interrotta la somministrazione di ribavirina a causa di un'anomalia delle analisi di laboratorio o di una manifestazione clinica, si può tentare di riprendere la somministrazione di ribavirina a 600 mg al giorno e quindi di aumentare la dose a 800 mg al giorno. Non è raccomandato, tuttavia, di aumentare la dose di ribavirina fino al valore originario (1.000 mg-1.200 mg al giorno).

Interruzione della somministrazione
Se il trattamento con gli altri medicinali utilizzati in associazione a Sovaldi viene interrotto definitivamente, anche la somministrazione di Sovaldi deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari di pazienti
Anziani
Un aggiustamento della dose nei pazienti anziani non è giustificato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose per Sovaldi. La sicurezza e la dose appropriata di Sovaldi non sono state stabilite in pazienti con severa compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate,* eGFR] <30 mL/min/1,73 m^2) o nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che rende necessaria l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (classe A, B o C secondo Child-Pugh-Turcotte [CPT]) non è necessario alcun aggiustamento della dose per Sovaldi (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di Sovaldi nei pazienti con cirrosi scompensata non sono state stabilite.

Pazienti in attesa di trapianto di fegato
La durata della somministrazione di Sovaldi nei pazienti in attesa di trapianto di fegato deve essere stabilita in base alla valutazione dei potenziali benefici e rischi per il singolo paziente (vedere paragrafo 5.1).

Riceventi trapianto di fegato
Sovaldi in associazione a ribavirina è raccomandato per 24 settimane nei riceventi trapianto di fegato. Si raccomanda una dose iniziale di ribavirina di 400 mg somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, con del cibo. Se la dose iniziale di ribavirina è ben tollerata, la dose può essere aumentata gradualmente fino a un massimo di 1.000-1.200 mg al giorno (1.000 mg per i pazienti con peso inferiore a 75 kg e 1.200 mg per i pazienti con peso pari o superiore a 75 kg). Se la dose iniziale di ribavirina non è ben tollerata, la dose deve essere ridotta come clinicamente indicato in base ai livelli di emoglobina (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Sovaldi nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
La compressa rivestita con film è per uso orale. I pazienti devono essere istruiti a deglutire la compressa intera. La compressa rivestita con film non deve essere masticata o frantumata, in quanto il principio attivo ha un gusto amaro. La compressa deve essere assunta con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono essere informati che, in caso di vomito entro 2 ore dall'assunzione, devono assumere una nuova compressa. In caso di vomito dopo più di 2 ore dall'assunzione non è necessario prendere alcuna dose aggiuntiva. Queste raccomandazioni si basano sulla cinetica di assorbimento di sofosbuvir e GS-331007, che suggerisce che la maggior parte della dose è assorbita entro 2 ore dall'assunzione.

Se viene dimenticata una dose e ciò avviene entro 18 ore dal normale orario di assunzione, i pazienti devono essere informati di assumere la compressa appena possibile; la dose successiva deve poi essere assunta all'orario abituale. Se ciò avviene dopo più di 18 ore, i pazienti devono essere informati di attendere e assumere la dose successiva all'orario abituale. I pazienti devono essere informati di non assumere una dose doppia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso con potenti induttori della P-gp
Medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina P (P-gp) nell'intestino (rifampicina, rifabutina, iperico *[Hypericum perforatum]*, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina). La somministrazione congiunta riduce in misura significativa la concentrazione plasmatica di sofosbuvir e potrebbe determinare una perdita dell'efficacia di Sovaldi (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze generali
Sovaldi non è indicato come monoterapia e deve essere prescritto in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C. Se il trattamento con gli altri medicinali utilizzati in associazione a Sovaldi viene interrotto definitivamente, anche la somministrazione di Sovaldi deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.2). Consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali prescritti congiuntamente prima di iniziare la terapia con Sovaldi.

Bradicardia severa e blocco cardiaco
Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando Sovaldi è usato in associazione con Daklinza e amiodarone in concomitanza, con o senza altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca. Il meccanismo non è stato stabilito.

L'uso concomitante di amiodarone è stato limitato mediante lo sviluppo clinico di sofosbuvir più antivirali ad azione diretta (DAA). I casi possono avere esito fatale, pertanto nei pazienti trattati con Sovaldi + Daklinza amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di amiodarone, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti all'inizio della terapia con Sovaldi + Daklinza. I pazienti identificati come ad alto rischio di bradiaritmia devono essere monitorati ininterrottamente per 48 ore, in un opportuno contesto clinico.

A causa della lunga emivita di amiodarone, un adeguato monitoraggio deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare il trattamento con Sovaldi in associazione con Daklinza.

Tutti i pazienti trattati con Sovaldi + Daklinza in associazione ad amiodarone, con o senza altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca, devono essere avvertiti inoltre dei sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

Pazienti precedentemente trattati con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6
Sovaldi non è stato studiato in uno studio di fase 3 in pazienti precedentemente trattati con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6. La durata ottimale del trattamento in questa popolazione non è quindi stata stabilita (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.1).

Si deve prendere in considerazione la possibilità di trattare questi pazienti e di estendere la durata della terapia con sofosbuvir, peginterferone alfa e ribavirina oltre 12 settimane e fino a 24 settimane, specialmente per i sottogruppi che presentano uno o più fattori storicamente associati a bassi tassi di risposta alle terapie a base di interferone (fibrosi/cirrosi avanzata, concentrazioni virali basali elevate, etnia nera, genotipo IL28B non-CC).

Trattamento di pazienti con infezione da HCV di genotipo 5 o 6
I dati clinici a supporto dell'uso di Sovaldi nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 5 e 6 sono molto limitati (vedere paragrafo 5.1).

Terapia senza interferone per l'infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6
I regimi con Sovaldi senza interferone per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6 non sono stati valutati in studi di fase 3 (vedere paragrafo 5.1). Il regime ottimale e la durata del trattamento non sono stati stabiliti. Tali regimi devono essere utilizzati solo per i pazienti intolleranti o non eleggibili alla terapia con interferone e che devono essere trattati con urgenza.

Somministrazione in associazione con altri antivirali ad azione diretta nei confronti dell'HCV
Sovaldi deve essere somministrato in associazione con altri medicinali antivirali ad azione diretta solo se si ritiene, sulla base dei dati disponibili, che i benefici superino i rischi. Non vi sono dati a supporto della somministrazione di Sovaldi in associazione con telaprevir o boceprevir. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata (vedere anche paragrafo 4.5).

Gravidanza e uso concomitante di ribavirina
Quando Sovaldi viene utilizzato in associazione a ribavirina o peginterferone alfa/ribavirina, le donne in età fertile o i loro partner di sesso maschile devono usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento e per il periodo successivo al trattamento raccomandato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina. Per ulteriori informazioni si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina.

Uso con induttori moderati della P-gp
I medicinali che sono induttori moderati della P-gp nell'intestino (ad es. oxcarbazepina e modafinil) possono ridurre la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Sovaldi. La somministrazione congiunta di questi medicinali con Sovaldi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale
La sicurezza di Sovaldi non è stata determinata in soggetti con severa compromissione renale (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2) o ESRD che rende necessaria l'emodialisi. La dose appropriata, inoltre, non è stata stabilita. Quando Sovaldi viene utilizzato in associazione a ribavirina o peginterferone alfa/ribavirina, fare riferimento anche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) <50 mL/min (vedere anche paragrafo 5.2).

Co-infezione HCV/HBV (virus dell'epatite B)
Non vi sono dati relativi all'uso di Sovaldi in pazienti con co-infezione HCV/HBV.

Popolazione pediatrica
L'uso di Sovaldi non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni perché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in tale popolazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico. Dopo somministrazione orale di Sovaldi, sofosbuvir è rapidamente assorbito e subisce un esteso metabolismo epatico di primo passaggio e un esteso metabolismo intestinale. La scissione idrolitica intracellulare del profarmaco catalizzata da enzimi come la carbossilesterasi 1 e i passaggi sequenziali di fosforilazione catalizzati dalle nucleotide chinasi determinano la formazione dell'analogo trifosfato del nucleoside uridina, che è farmacologicamente attivo. Il principale metabolita inattivo circolante, GS-331007, responsabile di oltre il 90% dell'esposizione sistemica al farmaco, si forma attraverso vie sequenziali e parallele alla formazione del metabolita attivo. La molecola originaria sofosbuvir è responsabile del 4% circa dell'esposizione sistemica al farmaco (vedere paragrafo 5.2). Negli studi di farmacologia clinica, sia sofosbuvir sia GS-331007 sono stati monitorati ai fini dell'analisi farmacocinetica.

Sofosbuvir è un substrato del trasportatore dei farmaci P-gp e della proteina di resistenza del tumore mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP), al contrario di GS-331007.

I medicinali che sono potenti induttori della P-gp nell'intestino (rifampicina, rifabutina, iperico, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina) possono ridurre in misura significativa la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Sovaldi, e sono quindi controindicati con Sovaldi (vedere paragrafo 4.3). I medicinali che sono induttori moderati della P-gp nell'intestino (ad es. oxcarbazepina e modafinil) possono ridurre la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Sovaldi. La somministrazione congiunta di questi medicinali con Sovaldi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione di Sovaldi in associazione con medicinali che inibiscono P-gp e/o BCRP può aumentare la concentrazione plasmatica di sofosbuvir senza che aumenti la concentrazione plasmatica di GS-331007; Sovaldi, quindi, può essere somministrato in associazione con gli inibitori di P-gp e/o BCRP. Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori di P-gp e BCRP e quindi non ci si attende un aumento dell'esposizione ai medicinali che costituiscono substrati di questi trasportatori.

L'attivazione metabolica intracellulare di sofosbuvir è mediata da vie basate sull'idrolasi e sulla fosforilazione nucleotidica, che in genere presentano una bassa affinità e un'alta capacità, per le quali un'influenza da parte di medicinali somministrati congiuntamente è improbabile (vedere paragrafo 5.2).

Altre interazioni
Le interazioni farmacologiche di Sovaldi con i medicinali che possono essere somministrati congiuntamente sono riassunte nella Tabella 3 (dove l'intervallo di confidenza (*confidence interval*, CI) al 90% del rapporto della media geometrica dei minimi quadrati (*geometric least-squares mean*, GLSM) è rimasto entro "↔" o è stato superiore "↑" o inferiore "↓" ai limiti di equivalenza prestabiliti). La tabella non è esaustiva.

Tabella 3: Interazioni tra Sovaldi e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi**
ANALETTICI		
Modafinil	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Si prevede che la somministrazione di Sovaldi in associazione con modafinil riduca la concentrazione di sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Sovaldi. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata.

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi**
ANTIARITMICI		
Amiodarone	Interazione non studiata.	Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. Si raccomanda un attento monitoraggio in caso di somministrazione di questo medicinale in concomitanza con Sovaldi + Daklinza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
ANTICONVULSIVI		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi è controindicato con carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, potenti induttori della P-gp intestinale (vedere paragrafo 4.3).
Oxcarbazepina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Si prevede che la somministrazione di Sovaldi in associazione con oxcarbazepina riduca la concentrazione di sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Sovaldi. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina[f] (dose singola da 600 mg)	*Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C_{min} (ND) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C_{min} (ND)	Sovaldi è controindicato con rifampicina, un potente induttore della P-gp intestinale (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina Rifapentina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi è controindicato con rifabutina, un potente induttore della P-gp intestinale (vedere paragrafo 4.3). Si prevede che la somministrazione di Sovaldi in associazione con rifapentina riduca la concentrazione di sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Sovaldi. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata.
INTEGRATORI VEGETALI		
Iperico *(Hypericum perforatum)*	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi è controindicato con iperico, un potente induttore della P-gp intestinale (vedere paragrafo 4.3).
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HCV: INIBITORI DELLA PROTEASI DI HCV		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV o BOC)	Non esistono dati sull'interazione tra farmaci relativi alla somministrazione di Sovaldi in associazione con boceprevir o telaprevir.

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi**
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone[f] (terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die])	*R-metadone* ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) *S-metadone* ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,95[c] (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30[c] (1,00; 1,69) C_{min} (ND) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,73[c] (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04[c] (0,89; 1,22) C_{min} (ND)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o metadone in caso di uso di sofosbuvir in associazione con metadone.
IMMUNOSOPPRESSIVI		
Ciclosporina[e] (dose singola da 600 mg)	*Ciclosporina* ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (ND) *Sofosbuvir* ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (ND) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (ND)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o ciclosporina in caso di uso di sofosbuvir in associazione con ciclosporina.
Tacrolimus[e] (dose singola da 5 mg)	*Tacrolimus* ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (ND) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (ND) *GS-331007* ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (ND)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o tacrolimus in caso di uso di sofosbuvir in associazione con tacrolimus.

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi**
ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA		
Efavirenz[f] (600 mg una volta al giorno)[d]	*Efavirenz* ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o efavirenz in caso di uso di sofosbuvir in associazione con efavirenz.
Emtricitabina[f] (200 mg una volta al giorno)[d]	*Emtricitabina* ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o emtricitabina in caso di uso di sofosbuvir in associazione con emtricitabina.
Tenofovir disoproxil fumarato[f] (300 mg una volta al giorno)[d]	*Tenofovir* ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o tenofovir disoproxil fumarato in caso di uso di sofosbuvir in associazione con tenofovir disoproxil fumarato.
Rilpivirina[f] (25 mg una volta al giornoy)	*Rilpivirina* ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04) *Sofosbuvir* ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (ND) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (ND)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o rilpivirina in caso di uso di sofosbuvir in associazione con rilpivirina.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi
ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLE PROTEASI dell'HIV		
Darunavir potenziato con ritonavir[f] (800/100 mg una volta al giorno)	*Darunavir* ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) *Sofosbuvir* ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (ND) *GS-331007* ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (ND)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o darunavir (potenziato con ritonavir) in caso di uso di sofosbuvir in associazione con darunavir.
ANTIVIRALI ANTI-HIV: inibitori dell'integrasi		
Raltegravir[f] (400 mg due volte al giorno)	*Raltegravir* ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) *Sofosbuvir* ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (ND) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (ND)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o raltegravir in caso di uso di sofosbuvir in associazione con raltegravir.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Norgestimato/etinil estradiolo	*Norelgestromina* ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (ND) *Norgestrel* ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (ND) *Etinil estradiolo* ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (ND)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per norgestimato/etinil estradiolo in caso di uso di sofosbuvir in associazione con norgestimato/etinil estradiolo.

ND = non disponibile/non pertinente
a. Rapporto medio (90% CI) della farmacocinetica del farmaco somministrato con/senza sofosbuvir e rapporto medio di sofosbuvir e GS-331007 con/senza un farmaco somministrato congiuntamente. Nessun effetto = 1,00
b. Tutti gli studi di interazione sono stati condotti in volontari sani
c. Confronto basato su controllo storico
d. Somministrato come Atripla
e. Limite di bioequivalenza 80%-125%
f. Limite di equivalenza 70%-143%

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne
Quando Sovaldi è utilizzato in associazione con ribavirina o peginterferone alfa/ribavirina, deve essere usata estrema cautela per evitare una gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner dei

pazienti di sesso maschile. Sono stati dimostrati effetti teratogeni e/o embriocidi significativi in tutte le specie animali esposte a ribavirina (vedere paragrafo 4.4). Le donne in età fertile o i loro partner di sesso maschile devono usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento e per il periodo successivo al termine del trattamento, come raccomandato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina. Per ulteriori informazioni si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina.

Gravidanza
I dati relativi all'uso di sofosbuvir in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale nel ratto e nel coniglio alle dosi più elevate testate. Non è stato tuttavia possibile stimare con precisione i margini di esposizione raggiunti per sofosbuvir nel ratto rispetto all'esposizione negli esseri umani alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Sovaldi durante la gravidanza.

In caso di somministrazione di ribavirina in associazione con sofosbuvir, però, si applicano le controindicazioni relative all'uso di ribavirina durante la gravidanza (vedere anche il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina).

Allattamento
Non è noto se sofosbuvir e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione dei metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, Sovaldi non deve essere utilizzato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità
Non sono disponibili dati sull'effetto di Sovaldi sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sovaldi altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere informati del fatto che, durante il trattamento con sofosbuvir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina, sono stati segnalati affaticamento, disturbi dell'attenzione, capogiri e offuscamento della vista (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Durante il trattamento con sofosbuvir in associazione a ribavirina o a peginterferone alfa e ribavirina, le reazioni avverse al farmaco segnalate più frequentemente sono state compatibili con il profilo di sicurezza atteso per il trattamento con ribavirina e peginterferone alfa, senza che la frequenza o la severità delle reazioni avverse al farmaco previste fossero aumentate.

La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati raggruppati di cinque studi clinici di fase 3 (sia controllati che non controllati).

La percentuale di soggetti che hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa di reazioni avverse è stata di 1,4% per i soggetti che hanno ricevuto un placebo, 0,5% per i soggetti che hanno ricevuto sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane, 0% per i soggetti che hanno ricevuto sofosbuvir + ribavirina per 16 settimane, 11,1% per i soggetti che hanno ricevuto peginterferone alfa + ribavirina

per 24 settimane e 2,4% per i soggetti che hanno ricevuto sofosbuvir + peginterferone alfa + ribavirina per 12 settimane.

Tabella delle reazioni avverse
Sovaldi è stato principalmente studiato in associazione con ribavirina, con o senza peginterferone alfa. In questo contesto non sono state riscontrate reazioni avverse al farmaco specifiche per sofosbuvir. Le reazioni avverse al farmaco segnalate più frequentemente in soggetti che ricevevano sofosbuvir e ribavirina o sofosbuvir, ribavirina e peginterferone alfa sono affaticamento, cefalea, nausea e insonnia.

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riscontrate con sofosbuvir in associazione con ribavirina o in associazione con peginterferone alfa e ribavirina (Tabella 4). Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000) o molto raro (<1/10.000).

Tabella 4: Reazioni avverse al farmaco riscontrate con sofosbuvir in associazione con ribavirina o con peginterferone alfa e ribavirina.

Frequenza	**SOF[a] + RBV[b]**	**SOF + PEG[c] + RBV**
Infezioni ed infestazioni:		
Comune	rinofaringite	
Patologie del sistema emolinfopoietico:		
Molto comune	riduzione dell'emoglobina	anemia, neutropenia, riduzione della conta linfocitaria, riduzione della conta piastrinica
Comune	anemia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:		
Molto comune		riduzione dell'appetito
Comune		riduzione del peso corporeo
Disturbi psichiatrici:		
Molto comune	insonnia	insonnia
Comune	depressione	depressione, ansia, agitazione
Patologie del sistema nervoso:		
Molto comune	cefalea	capogiri, cefalea
Comune	disturbo dell'attenzione	emicrania, disturbi della memoria, disturbo dell'attenzione
Patologie dell'occhio:		
Comune		offuscamento della vista
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:		
Molto comune		dispnea, tosse
Comune	dispnea, dispnea da sforzo, tosse	dispnea da sforzo
Patologie gastrointestinali:		
Molto comune	nausea	diarrea, nausea, vomito
Comune	disturbi addominali, stipsi, dispepsia	stipsi, bocca secca, reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari:		
Molto comune	aumento della bilirubina nel sangue	aumento della bilirubina nel sangue
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:		
Molto comune		eruzione cutanea, prurito
Comune	alopecia, cute secca, prurito	alopecia, cute secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:		
Molto comune		artralgia, mialgia
Comune	artralgia, dorsalgia, spasmi muscolari, mialgia	dorsalgia, spasmi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:		
Molto comune	affaticamento, irritabilità	brividi, affaticamento, malattia simil-influenzale, irritabilità, dolore, piressia
Comune	piressia, astenia	dolore toracico, astenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirina; c. PEG = peginterferone alfa

Altra(e) popolazione(i) particolare(i)
Co-infezione HIV/HCV
Il profilo di sicurezza di sofosbuvir e ribavirina in soggetti con co-infezione da HCV/HIV è stato simile a quello osservato nei soggetti con monoinfezione da HCV trattati con sofosbuvir e ribavirina negli studi clinici di fase 3 (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti in attesa di trapianto di fegato
Il profilo di sicurezza di sofosbuvir e ribavirina in soggetti con infezione da HCV prima del trapianto di fegato è stato simile a quello osservato nei soggetti trattati con sofosbuvir e ribavirina negli studi clinici di fase 3 (vedere paragrafo 5.1).

Riceventi trapianto di fegato
Il profilo di sicurezza di sofosbuvir e ribavirina nei riceventi trapianto di fegato con epatite C cronica è stato simile a quello osservato nei soggetti trattati con sofosbuvir e ribavirina negli studi clinici di fase 3 (vedere paragrafo 5.1). Nello studio 0126, la riduzione dell'emoglobina durante il trattamento era molto comune, con il 32,5% dei soggetti (13/40) che presentava una riduzione dell'emoglobina a <10 g/dL e uno di essi una riduzione a <8,5 g/dL. Otto soggetti (20%) ricevevano epoetina e/o un emoderivato. In 5 soggetti (12,5%), i farmaci dello studio sono stati sospesi, modificati o interrotti a causa di eventi avversi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Aritmie cardiache
Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando Sovaldi è usato in associazione con Daklinza e in concomitanza con amiodarone e/o altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La più alta dose documentata di sofosbuvir è stata una singola dose sovraterapeutica di 1.200 mg, somministrata a 59 soggetti sani. In questo studio non sono stati osservati effetti avversi a tale livello di dose e le reazioni avverse sono state simili per frequenza e severità a quelle segnalate nei gruppi di trattamento con placebo e con sofosbuvir 400 mg. Gli effetti di dosi superiori non sono noti.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di Sovaldi. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato in merito ai segni di tossicità. Il trattamento del sovradosaggio di Sovaldi consiste in misure generali di supporto, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Tramite emodialisi è possibile rimuovere con successo (percentuale di estrazione del 53%) il principale metabolita circolante GS-331007. Un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% della dose somministrata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali ad azione diretta; codice ATC: J05AX15

Meccanismo d'azione
Sofosbuvir è un inibitore pan-genotipico dell'RNA polimerasi NS5B RNA-dipendente dell'HCV, che è essenziale per la replicazione virale. Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico soggetto a metabolismo intracellulare, che dà origine all'analogo uridinico trifosfato (GS-461203)

farmacologicamente attivo, il quale può essere incorporato nell'HCV RNA dalla polimerasi NS5B e fungere da terminatore di catena. In un test biochimico, GS-461203 ha inibito l'attività polimerasica dell'NS5B ricombinante dei genotipi HCV 1b, 2a, 3a e 4a con un valore della concentrazione inibitoria al 50% (*inhibitory concentration*, IC_{50}) compreso tra 0,7 e 2,6 μM. GS-461203 (il metabolita attivo di sofosbuvir) non è un inibitore delle DNA e RNA polimerasi umane, né un inibitore della RNA polimerasi mitocondriale.

Attività antivirale

Nei test condotti con repliconi HCV, i valori di concentrazione efficace (*effective concentration*, EC_{50}) di sofosbuvir nei confronti di repliconi interi dei genotipi 1a, 1b, 2a, 3a e 4a sono stati rispettivamente pari a 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 e 0,04 μM e i valori di EC_{50} di sofosbuvir nei confronti di repliconi chimerici 1b codificanti l'NS5B dei genotipi 2b, 5a o 6a sono stati compresi tra 0,014 e 0,015 μM. La EC_{50} media ± SD di sofosbuvir nei confronti di repliconi chimerici codificanti sequenze NS5B di isolati clinici è stata 0,068 ± 0,024 μM per il genotipo 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 μM per il genotipo 1b (n = 29), 0,035 ± 0,018 μM per il genotipo 2 (n = 15) e 0,085 ± 0,034 μM per il genotipo 3a (n = 106). In questi test, l'attività antivirale *in vitro* di sofosbuvir nei confronti dei genotipi meno comuni 4, 5 e 6 è stata simile a quella osservata per i genotipi 1, 2 e 3.

La presenza di un 40% di siero umano non ha avuto alcun effetto sull'attività anti-HCV di sofosbuvir.

Resistenza

In colture cellulari

Repliconi HCV con suscettibilità ridotta a sofosbuvir sono stati selezionati in colture cellulari per diversi genotipi, tra cui 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a. La ridotta suscettibilità a sofosbuvir è stata associata alla sostituzione primaria S282T dell'NS5B in tutti i genotipi dei repliconi analizzati. La mutagenesi sito-specifica della sostituzione S282T nei repliconi di 8 genotipi ha conferito una suscettibilità ridotta di 2-18 volte a sofosbuvir e ha ridotto dell'89-99% la capacità di replicazione virale in confronto al *wild-type* corrispondente. Nelle analisi biochimiche, la polimerasi ricombinante NS5B dei genotipi 1b, 2a, 3a e 4a esprimente la sostituzione S282T ha mostrato una suscettibilità ridotta a GS-461203 in confronto ai *wild-type* corrispondenti.

In studi clinici

In un'analisi a dati raggruppati di 991 soggetti che hanno ricevuto sofosbuvir in studi di fase 3, 226 soggetti sono stati idonei all'analisi della resistenza a causa di un fallimento virologico o dell'interruzione precoce del farmaco sperimentale e in quanto presentavano livelli di HCV RNA >1.000 UI/mL. Sequenze NS5B post-basale sono state disponibili per 225 dei 226 soggetti e per 221 di questi soggetti sono stati ottenuti dati di sequenziamento massivo (*deep sequencing*) (valore soglia del test pari all'1%). La sostituzione S282T associata a resistenza a sofosbuvir non è stata rilevata in nessuno di questi soggetti tramite sequenziamento massivo o sequenziamento di popolazione. La sostituzione S282T di NS5B è stata rilevata in un solo soggetto che riceveva Sovaldi in monoterapia in uno studio di fase 2. Questo soggetto presentava meno dell'1% di HCV S282T al basale e ha sviluppato la sostituzione S282T (>99%) 4 settimane dopo il trattamento, con conseguente variazione di 13,5 volte del valore di EC_{50} di sofosbuvir e riduzione della capacità di replicazione virale. La sostituzione S282T è tornata al *wild-type* nelle successive 8 settimane e non è stata più rilevabile mediante sequenziamento massivo 12 settimane dopo il trattamento.

Negli studi clinici di fase 3 sono state rilevate due sostituzioni di NS5B, L159F e V321A, in campioni di numerosi soggetti con infezione da HCV di genotipo 3, recidivanti dopo il trattamento. Non è stata rilevata alcuna modifica della suscettibilità fenotipica a sofosbuvir o a ribavirina degli isolati che presentavano tali sostituzioni. Sono state inoltre rilevate durante il trattamento le sostituzioni S282R e L320F mediante sequenziamento massivo in un soggetto che doveva essere sottoposto a trapianto e che presentava una risposta parziale al trattamento. Il significato clinico di questi risultati non è noto.

Effetto dei polimorfismi HCV al basale sull'esito del trattamento

In 1.292 soggetti inclusi negli studi di fase 3 sono state ottenute sequenze di NS5B al basale tramite sequenziamento di popolazione e la sostituzione S282T non è stata riscontrata in alcun soggetto nella sequenza basale a disposizione. In un'analisi volta a determinare l'effetto dei polimorfismi al basale

sul l'esito del trattamento non è stata osservata alcuna associazione statisticamente significativa tra la presenza di una qualsiasi variante dell'NS5B dell'HCV e l'esito del trattamento.

Resistenza crociata
I repliconi HCV che esprimevano la sostituzione S282T associata a resistenza a sofosbuvir erano pienamente suscettibili ad altre classi di medicinali anti-HCV. Sofosbuvir è rimasto attivo nei confronti delle sostituzioni L159F e L320F di NS5B associate a resistenza ad altri inibitori nucleosidici. Sofosbuvir è stato pienamente attivo nei confronti di sostituzioni associate a resistenza ad altri antivirali ad azione diretta con diversi meccanismi d'azione, come gli inibitori non nucleosidici dell'NS5B, gli inibitori della proteasi NS3e gli inibitori dell'NS5A.

Efficacia e sicurezza clinica
L'efficacia di sofosbuvir è stata determinata in cinque studi di fase 3 in un totale di 1.568 soggetti con epatite C cronica di genotipo da 1 a 6. Uno studio è stato condotto in soggetti naïve al trattamento affetti da epatite C cronica di genotipo 1, 4, 5 o 6 in associazione con peginterferone alfa 2a e ribavirina e gli altri quattro studi sono stati condotti in soggetti con epatite C cronica di genotipo 2 o 3 in associazione con ribavirina, di cui uno in soggetti naïve al trattamento, uno in soggetti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone, uno in soggetti precedentemente trattati con un regime a base di interferone e uno in tutti i soggetti, indipendentemente dal loro trattamento precedente o dalla loro capacità di ricevere un trattamento a base di interferone. I soggetti inclusi in questi studi presentavano epatopatie compensate, inclusa la cirrosi. Sofosbuvir è stato somministrato a una dose di 400 mg una volta al giorno. La dose di ribavirina è stata di 1.000-1.200 mg al giorno in base al peso corporeo, somministrata in due dosi separate, e la dose di peginterferone alfa 2a, dove applicabile, è stata di 180 µg alla settimana. In ogni studio, la durata del trattamento è stata prestabilita e non dipendente dai livelli di HCV RNA dei soggetti (nessun algoritmo dipendente dalla risposta).

I valori plasmatici di HCV RNA sono stati misurati negli studi clinici con il COBAS TaqMan HCV test (versione 2.0), utilizzato con il High Pure System. Il test aveva un limite inferiore di quantificazione (*lower limit of quantification*, LLOQ) di 25 UI/mL. In tutti gli studi, la risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response*, SVR) è stata l'endpoint primario per determinare la percentuale di guarigione da HCV, ed è stata definita come livelli di HCV RNA inferiori al LLOQ 12 settimane dopo il termine del trattamento (SVR12).

Studi clinici in soggetti con epatite C cronica di genotipo 1, 4, 5 e 6
Soggetti naïve al trattamento - NEUTRINO (studio 110)
NEUTRINO è stato uno studio in aperto, a braccio singolo, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con sofosbuvir in associazione a peginterferone alfa 2a e ribavirina in soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 o 6.

I soggetti trattati (n = 327) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: da 19 a 70); il 64% dei soggetti era di sesso maschile; il 79% era di etnia bianca, il 17% di etnia nera; il 14% era di origine ispanica o latino-americana; l'indice di massa corporea medio era 29 kg/m^2 (intervallo: da 18 a 56 kg/m^2); il 78% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori di 6 $\log_{10}$ UI/mL; il 17% era affetto da cirrosi; l'89% aveva HCV di genotipo 1 e l'11% aveva HCV di genotipo 4, 5 o 6. La Tabella 5 riporta le percentuali di risposta per il gruppo di trattamento sofosbuvir + peginterferone alfa + ribavirina.

Tabella 5: Percentuali di risposta nello studio NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 settimane (n = 327)
SVR12 complessiva	91% (296/327)
Risultati nei soggetti senza SVR12	
Fallimento virologico durante il trattamento	0/327
Recidiva[a]	9% (28/326)
Altro[b]	1% (3/327)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

Le percentuali di risposta per sottogruppi selezionati sono riportate nella Tabella 6.

Tabella 6: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati in NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 settimane (n = 327)
Genotipo	
Genotipo 1	90% (262/292)
Genotipo 4, 5 o 6	97% (34/35)
Cirrosi	
No	93% (253/273)
Sì	80% (43/54)
Etnia	
Nera	87% (47/54)
Non nera	91% (249/273)

Le percentuali di SVR12 sono state similmente elevate nei soggetti con allele IL28B C/C [94/95 (99%)] e allele non-C/C (C/T o T/T) [202/232 (87%)] al basale.

27/28 pazienti con infezione da HCV di genotipo 4 hanno ottenuto la SVR12. Un solo soggetto con infezione da HCV di genotipo 5 e tutti e 6 i soggetti con infezione da HCV di genotipo 6 in questo studio hanno ottenuto la SVR12.

Studi clinici in soggetti con epatite C cronica di genotipo 2 e 3
Adulti naïve al trattamento - FISSION (studio 1231)
FISSION è stato uno studio randomizzato, in aperto, con controllo attivo, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con sofosbuvir e ribavirina in confronto a un trattamento di 24 settimane con peginterferone alfa 2a e ribavirina in soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 2 o 3. Le dosi di ribavirina utilizzate nei bracci sofosbuvir + ribavirina e peginterferone alfa 2a + ribavirina sono state, rispettivamente, 1.000-1.200 mg/die in base al peso corporeo e 800 mg/die indipendentemente dal peso corporeo. I soggetti sono stati randomizzati 1:1 e stratificati in base alla cirrosi (presenza *versus* assenza), al genotipo HCV (2 *versus* 3) e al livello di HCV RNA al basale (<6 $\log_{10}$ UI/mL *versus* ≥6 $\log_{10}$ UI/mL). I soggetti con HCV di genotipo 2 o 3 sono stati arruolati con un rapporto di circa 1:3.

I soggetti trattati (n = 499) avevano un'età mediana di 50 anni (intervallo: da 19 a 77); il 66% dei soggetti era di sesso maschile; l'87% era di etnia bianca, il 3% di etnia nera; il 14% era di origine ispanica o latino-americana; l'indice di massa corporea medio era 28 kg/m^2 (intervallo: da 17 a 52 kg/m^2); il 57% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori di 6 $\log_{10}$ UI/mL; il 20% era affetto da cirrosi; il 72% aveva HCV di genotipo 3. La Tabella 7 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina e peginterferone alfa + ribavirina.

Tabella 7: Percentuali di risposta nello studio FISSION

	SOF+RBV 12 settimane (n = 256)[a]	**PEG+RBV 24 settimane (n = 243)**
SVR12 complessiva	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotipo 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotipo 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Risultati nei soggetti senza SVR12		
Fallimento virologico durante il trattamento	<1% (1/256)	7% (18/243)
Recidiva[b]	30% (76/252)	21% (46/217)
Altro[c]	3% (8/256)	7% (17/243)

a. L'analisi di efficacia include 3 soggetti con infezione da HCV di genotipo 2/1 ricombinante.
b. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
c. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

La differenza in termini di percentuale di SVR12 complessiva tra i gruppi di trattamento con sofosbuvir + ribavirina e peginterferone alfa + ribavirina è stata dello 0,3% (intervallo di confidenza al 95%: da -7,5% a 8,0%) e lo studio ha soddisfatto il criterio predefinito di non inferiorità.

Le percentuali di risposta per i soggetti con cirrosi al basale sono riportate nella Tabella 8 in base al genotipo dell'HCV.

Tabella 8: Percentuali di SVR12 in base alla cirrosi e al genotipo nello studio FISSION

	Genotipo 2		**Genotipo 3**	
	SOF+RBV 12 settimane (n = 73)[a]	**PEG+RBV 24 settimane (n = 67)**	**SOF+RBV 12 settimane (n = 183)**	**PEG+RBV 24 settimane (n = 176)**
Cirrosi				
No	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Sì	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. L'analisi di efficacia include 3 soggetti con infezione da HCV di genotipo 2/1 ricombinante.

Adulti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone - POSITRON (studio 107)

POSITRON è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con sofosbuvir e ribavirina (n = 207) in confronto al placebo (n = 71) in soggetti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone. I soggetti sono stati randomizzati con un rapporto di 3:1 e stratificati in base alla cirrosi (presenza *versus* assenza).

I soggetti trattati (n = 278) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: da 21 a 75); il 54% dei soggetti era di sesso maschile; il 91% era di etnia bianca, il 5% di etnia nera; l'11% era di origine ispanica o latino-americana; l'indice di massa corporea medio era 28 kg/m^2 (intervallo: da 18 a 53 kg/m^2); il 70% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori di 6 $\log_{10}$ UI/mL; il 16% era affetto da cirrosi; il 49% aveva HCV di genotipo 3. La percentuale di soggetti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone era, rispettivamente, del 9%, 44% e 47%. La maggior parte dei soggetti non era mai stata trattata per l'HCV (81,3%). La Tabella 9 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina e placebo.

Tabella 9: Percentuali di risposta nello studio POSITRON

	SOF+RBV 12 settimane (n = 207)	**Placebo 12 settimane (n = 71)**
SVR12 complessiva	78% (161/207)	0/71
Genotipo 2	93% (101/109)	0/34
Genotipo 3	61% (60/98)	0/37
Risultati nei soggetti senza SVR12		
Fallimento virologico durante il trattamento	0/207	97% (69/71)
Recidiva[a]	20% (42/205)	0/0
Altro[b]	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

La percentuale di SVR12 nel gruppo sofosbuvir + ribavirina è stata statisticamente significativa in confronto al placebo (p <0,001).

La Tabella 10 riporta l'analisi dei sottogruppi secondo il genotipo in base a cirrosi e a trattamento con interferone in soggetti non eleggibili, intolleranti, non consenzienti.

Tabella 10: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati in base al genotipo nello studio POSITRON

	SOF+RBV 12 settimane	
	Genotipo 2 (n = 109)	**Genotipo 3 (n = 98)**
Cirrosi		
No	92% (85/92)	68% (57/84)
Sì	94% (16/17)	21% (3/14)
Trattamento con interferone		
Non eleggibili	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolleranti	100% (9/9)	50% (4/8)
Non consenzienti	95% (56/59)	53% (23/43)

Adulti precedentemente trattati - FUSION (studio 108)
FUSION è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 o 16 settimane con sofosbuvir e ribavirina in soggetti che non hanno ottenuto una SVR con il trattamento precedente a base di interferone (pazienti con recidiva o non responder). I soggetti sono stati randomizzati con un rapporto di 1:1 e stratificati in base alla cirrosi (presenza *versus* assenza) e al genotipo HCV (2 *versus* 3).

I soggetti trattati (n = 201) avevano un'età mediana di 56 anni (intervallo: da 24 a 70); il 70% dei soggetti era di sesso maschile; l'87% era di etnia bianca, il 3% di etnia nera; il 9% era di origine ispanica o latino-americana; l'indice di massa corporea medio era 29 kg/m^2 (intervallo: da 19 a 44 kg/m^2); il 73% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori di 6 $\log_{10}$ UI/mL; il 34% era affetto da cirrosi; il 63% aveva HCV di genotipo 3; il 75% aveva già presentato una recidiva. La Tabella 11 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane e 16 settimane.

Tabella 11: Percentuali di risposta nello studio FUSION

	SOF+RBV 12 settimane (n = 103)[a]	**SOF+RBV 16 settimane (n = 98)[a]**
SVR12 complessiva	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotipo 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotipo 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Risultati nei soggetti senza SVR12		
Fallimento virologico durante il trattamento	0/103	0/98
Recidiva[b]	48% (49/103)	29% (28/98)
Altro[c]	3% (3/103)	0/98

a. L'analisi di efficacia include 6 soggetti con infezione da HCV di genotipo 2/1 ricombinante.
b. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
c. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

La Tabella 12 riporta l'analisi dei sottogruppi in base al genotipo in termini di cirrosi e risposta a un precedente trattamento anti-HCV.

Tabella 12: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati in base al genotipo nello studio FUSION

	Genotipo 2		**Genotipo 3**	
	SOF+RBV 12 settimane (n = 39)	**SOF+RBV 16 settimane (n = 35)**	**SOF+RBV 12 settimane (n = 64)**	**SOF+RBV 16 settimane (n = 63)**
Cirrosi				
No	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Sì	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Risposta a un precedente trattamento anti-HCV				
Recidiva	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Non responder	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Adulti naïve al trattamento e precedentemente trattati – VALENCE (studio 133)
VALENCE è stato uno studio di fase 3 nel quale è stato valutato sofosbuvir in associazione con ribavirina somministrata in base al peso corporeo per il trattamento dell'infezione da HCV di genotipo 2 o 3 in soggetti naïve al trattamento o in soggetti che non hanno ottenuto una SVR con il trattamento precedente a base di interferone, inclusi i soggetti con cirrosi compensata. Lo studio prevedeva un confronto diretto di sofosbuvir e ribavirina verso placebo per 12 settimane. In base ai dati emergenti, tuttavia, lo studio non è più stato effettuato in cieco e tutti i soggetti con HCV di genotipo 2 hanno continuato a ricevere sofosbuvir e ribavirina per 12 settimane, mentre il trattamento dei soggetti con HCV di genotipo 3 è stato esteso a 24 settimane. Undici soggetti con HCV di genotipo 3 avevano già completato il trattamento di 12 settimane con sofosbuvir e ribavirina al momento della modifica.

I soggetti trattati (n = 419) avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: da 19 a 74); il 60% dei soggetti era di sesso maschile; l'indice di massa corporea mediano era 25 kg/m^2 (intervallo: da 17 a 44 kg/m^2); il livello medio di HCV RNA al basale era 6,4 $\log_{10}$ UI/mL; il 21% era affetto da cirrosi; il 78% aveva HCV di genotipo 3; il 65% aveva già presentato una recidiva. La Tabella 13 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane e 24 settimane.

I soggetti che hanno ricevuto un placebo non sono stati inclusi nelle tabelle, in quanto nessuno di loro ha ottenuto la SVR12.

Tabella 13: Percentuali di risposta nello studio VALENCE

	Genotipo 2 SOF+RBV 12 settimane (n = 73)	**Genotipo 3 SOF+RBV 12 settimane (n = 11)**	**Genotipo 3 SOF+RBV 24 settimane (n = 250)**
SVR12 complessiva	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Risultati nei soggetti senza SVR12			
Fallimento virologico durante il trattamento	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recidiva[a]	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Altro[b]	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

La Tabella 14 riporta l'analisi dei sottogruppi in base al genotipo in termini di cirrosi e all'esposizione a un precedente trattamento anti-HCV.

Tabella 14: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati in base al genotipo nello studio VALENCE

	Genotipo 2 SOF+RBV 12 settimane (n = 73)	**Genotipo 3 SOF+RBV 24 settimane (n = 250)**
Naïve al trattamento	97% (31/32)	93% (98/105)
Non cirrotici	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirrotici	100% (2/2)	92% (12/13)
Precedentemente trattati	90% (37/41)	77% (112/145)
Non cirrotici	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirrotici	88% (7/8)	60% (27/45)

Concordanza SVR12-SVR24
La concordanza tra SVR12 e SVR24 (SVR 24 settimane dopo il termine del trattamento) dopo terapia con sofosbuvir in associazione a ribavirina o ribavirina e interferone pegilato evidenzia un valore predittivo positivo del 99% e un valore predittivo negativo del 99%.

Efficacia e sicurezza clinica in popolazioni particolari
Pazienti con co-infezione HCV/HIV - PHOTON-1 (studio 123)
Sofosbuvir è stato valutato in uno studio clinico in aperto volto a determinare l'efficacia e la sicurezza clinica di 12 o 24 settimane di trattamento con sofosbuvir e ribavirina in soggetti con epatite C cronica di genotipo 1, 2 o 3 e con co-infezione da HIV-1. I soggetti con genotipo 2 e 3 erano naïve al trattamento o precedentemente trattati, mentre i soggetti con genotipo 1 erano naïve a un trattamento precedente. La durata del trattamento è stata di 12 settimane nei soggetti naïve al trattamento, con infezione da HCV di genotipo 2 o 3, e di 24 settimane nei soggetti precedentemente trattati, con infezione da HCV di genotipo 3, oltre che nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1. I soggetti hanno ricevuto giornalmente 400 mg di sofosbuvir e ribavirina in base al peso corporeo (1.000 mg per i soggetti di peso inferiore a 75 kg o 1.200 mg per i soggetti di peso pari o superiore a 75 kg). I soggetti non erano sottoposti a terapia antiretrovirale e presentavano una conta di cellule CD4+ superiore a 500 cellule/mm^3, oppure presentavano soppressione virologica di HIV-1 e una conta di cellule CD4+ superiore a 200 cellule/mm^3. Il 95% dei pazienti ricevava una terapia antiretrovirale al momento dell'arruolamento nello studio. Sono disponibili dati preliminari di SVR12 per 210 soggetti.

La Tabella 15 presenta le percentuali di risposta in base al genotipo e all'esposizione a un precedente trattamento anti-HCV.

Tabella 15: Percentuali di risposta nello studio PHOTON-1

	Genotipo 2/3, naïve al trattamento SOF+RBV 12 settimane (n = 68)	**Genotipo 2/3, precedentemente trattati SOF+RBV 24 settimane (n = 28)**	**Genotipo 1, naïve al trattemento SOF+RBV 24 settimane (n = 114)**
SVR12 complessiva	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Risultati nei soggetti senza SVR12			
Fallimento virologico durante il trattamento	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recidiva[a]	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Altro[b]	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

La Tabella 16 riporta l'analisi dei sottogruppi in base al genotipo in termini di cirrosi.

Tabella 16: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati in base al genotipo nello studio PHOTON-1

	HCV genotipo 2		**HCV genotipo 3**	
	SOF+RBV 12 settimane NT (n = 26)	**SOF+RBV 24 settimane PT (n = 15)**	**SOF+RBV 12 settimane NT (n = 42)**	**SOF+RBV 24 settimane PT (n = 13)**
Globale	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Non cirrotici	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Cirrotici	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

NT = naive al trattamento; PT = precedentemente trattati.

Pazienti in attesa di trapianto di fegato – Studio 2025

Sofosbuvir è stato studiato in soggetti con infezione da HCV in attesa di trapianto di fegato in uno studio clinico in aperto volto a determinare la sicurezza e l'efficacia di sofosbuvir e ribavirina somministrati prima del trapianto per prevenire una re-infezione post-trapianto da HCV. L'endpoint primario dello studio è stata la risposta virologica post-trapianto (*post-transplant virologic response*, pTVR, HCV RNA <LLOQ 12 settimane dopo il trapianto). I soggetti con infezione da HCV indipendentemente dal genotipo, affetti da carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC) e soddisfacenti i criteri di MILANO, hanno ricevuto 400 mg di sofosbuvir e 1.000-1.200 mg di ribavirina al giorno per un massimo di 24 settimane, successivamente modificate a 48 settimane, o fino al trapianto di fegato, a seconda di quale evento si fosse verificato prima. Un'analisi preliminare è stata condotta su 61 soggetti trattati con sofosbuvir e ribavirina; la maggior parte presentava HCV di genotipo 1, 44 soggetti erano affetti da insufficienza epatica di classe A secondo CPT e 17 soggetti erano affetti da insufficienza epatica di classe B secondo CPT. Di questi 61 soggetti, 44 sono stati sottoposti a trapianto di fegato dopo un massimo di 48 settimane di trattamento con sofosbuvir e ribavirina; 41 avevano HCV RNA <LLOQ al momento del trapianto. Le percentuali di risposta virologica dei 41 soggetti sottoposti a trapianto con HCV RNA <LLOQ sono riportate nella Tabella 17. La durata della soppressione virale prima del trapianto era il principale fattore predittivo di pTVR nei soggetti con HCV RNA <LLOQ al momento del trapianto.

Tabella 17: Risposta virologica post-trapianto in soggetti con HCV RNA <LLOQ al momento del trapianto di fegato

	Settimana 12 post-trapianto (pTVR)[b]
Risposta virologica nei soggetti valutabili[a]	23/37 (62%)

a. I soggetti valutabili sono, per definizione, coloro che hanno raggiunto l'intervallo di osservazione specificato al momento dell'analisi preliminare.
b. pTVR: risposta virologica post-trapianto (HCV RNA <LLOQ 12 settimane dopo la procedura).

Nei pazienti che hanno interrotto la terapia dopo 24 settimane, in base al protocollo, il tasso di recidive è stato di 11/15.

Riceventi trapianto di fegato - Studio 0126
Sofosbuvir è stato studiato in uno studio clinico in aperto volto a determinare la sicurezza e l'efficacia di 24 settimane di trattamento con sofosbuvir e ribavirina nei riceventi trapianto di fegato con epatite C cronica. I soggetti eleggibili erano di età pari o superiore a 18 anni ed erano stati sottoposti a trapianto di fegato da 6 a 150 mesi prima dello screening. I soggetti avevano HCV RNA $\geq 10^4$ UI/mL allo screening ed evidenza documentata di infezione da HCV cronica prima del trapianto. La dose iniziale di ribavirina è stata di 400 mg, suddivisa in due dosi giornaliere. Se i soggetti mantenevano livelli di emoglobina ≥12 g/dL, la dose di ribavirina è stata aumentata alle settimane 2, 4 e a intervalli massimi di 4 settimane fino a raggiungere la dose idonea in base al peso corporeo (1.000 mg al giorno nei soggetti di peso inferiore a 75 kg, 1.200 mg al giorno nei soggetti di peso pari o superiore a 75 kg). La dose mediana di ribavirina è stata di 600 mg-800 mg al giorno alle settimane 4-24.

Sono stati arruolati quaranta soggetti (33 con infezione da HCV di genotipo 1, 6 con infezione da HCV di genotipo 3 e 1 con infezione da HCV di genotipo 4), in 35 dei quali era fallita una terapia precedente a base di interferone mentre 16 di essi erano affetti da cirrosi. Ventotto soggetti su 40 (70%) hanno ottenuto la SVR12: 22/33 (73%) con infezione da HCV di genotipo 1, 6/6 (100%) con infezione da HCV di genotipo 3 e 0/1 (0%) con infezione da HCV di genotipo 4. Tutti i soggetti che hanno ottenuto la SVR12 hanno ottenuto la SVR24 e la SVR48.

Panoramica sui risultati in base al regime terapeutico e alla durata del trattamento, confronto tra studi
Le tabelle seguenti (dalla Tabella 18 alla Tabella 21) presentano i dati relativi al dosaggio evidenziati in studi di fase 2 e di fase 3, per aiutare i medici a determinare il miglior regime per i singoli pazienti.

Tabella 18: Risultati in base al regime terapeutico e alla durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 1

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento[a] (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	90% (262/292)
		Genotipo 1a	92% (206/225)
		Genotipo 1b	83% (55/66)
		Non cirrotici	93% (253/273)
		Cirrotici	80% (43/54)
Naïve al trattamento e con co-infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 settimane	Globale	76% (87/114)
		Genotipo 1a	82% (74/90)
		Genotipo 1b	54% (13/24)
		Non cirrotici	77% (84/109)
		Cirrotici	60% (3/5)
Naïve al trattamento (QUANTUM[b] e 11-1-0258[b])	SOF+RBV 24 settimane	Globale[c]	65% (104/159)
		Genotipo 1a[c]	69% (84/121)
		Genotipo 1b[c]	53% (20/38)
		Non cirrotici[c]	68% (100/148)
		Cirrotici[c]	36% (4/11)

n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.
a. Per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati, non esistono dati relativi all'associazione di sofosbuvir, peginterferone alfa e ribavirina. Si deve prendere in considerazione la possibilità di trattare questi pazienti e di estendere la durata della terapia con sofosbuvir, peginterferone alfa e ribavirina oltre 12 settimane e fino a 24 settimane, specialmente per i sottogruppi che presentano uno o più fattori storicamente associati a bassi tassi di risposta alle terapie a base di interferone (precedente assenza di risposta alla terapia con peginterferone alfa e ribavirina, fibrosi/cirrosi avanzata, concentrazioni virali basali elevate, etnia nera, genotipo IL28B non-CC).
b. Studi esplorativi o di fase 2. I risultati devono essere interpretati con cautela, in quanto i numeri dei soggetti sono piccoli e le percentuali di SVR possono essere influenzate dalla scelta dei pazienti.
c. Dati riassuntivi di entrambi gli studi.

Tabella 19: Risultati in base al regime terapeutico e alla durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 2

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento (FISSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	95% (69/73)
		Non cirrotici	97% (59/61)
		Cirrotici	83% (10/12)
Intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone (POSITRON)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	93% (101/109)
		Non cirrotici	92% (85/92)
		Cirrotici	94% (16/17)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	82% (32/39)
		Non cirrotici	90% (26/29)
		Cirrotici	60% (6/10)
Naïve al trattamento (VALENCE)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	97% (31/32)
		Non cirrotici	97% (29/30)
		Cirrotici	100% (2/2)
Precedentemente trattati (VALENCE)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	90% (37/41)
		Non cirrotici	91% (30/33)
		Cirrotici	88% (7/8)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 16 settimane	Globale	89% (31/35)
		Non cirrotici	92% (24/26)
		Cirrotici	78% (7/9)
Naïve al trattamento e con co-infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	88% (23/26)
		Non cirrotici	88% (22/25)
		Cirrotici	100% (1/1)
Precedentemente trattati e con co-infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 settimane	Globale[a]	93% (14/15)
		Non cirrotici[a]	92% (12/13)
		Cirrotici[a]	100% (2/2)
Naïve al trattamento (ELECTRON[b] e PROTON[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale[c]	96% (25/26)
Precedentemente trattati (LONESTAR-2[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	96% (22/23)
		Non cirrotici	100% (9/9)
		Cirrotici	93% (13/14)

n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.
a. Questi dati sono preliminari.
b. Studi esplorativi o di fase 2. I risultati devono essere interpretati con cautela, in quanto il numero dei soggetti è piccolo e le percentuali di SVR possono essere influenzate dalla scelta dei pazienti. Nello studio ELECTRON (N = 11), la durata del trattamento con peginterferone alfa in associazione con sofosbuvir + ribavirina è stata compresa tra 4 e 12 settimane.
c. In questi due studi tutti i pazienti non erano cirrotici.

Tabella 20: Risultati in base al regime terapeutico e alla durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 3

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento (FISSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	56% (102/183)
		Non cirrotici	61% (89/145)
		Cirrotici	34% (13/38)
Intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone (POSITRON)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	61% (60/98)
		Non cirrotici	68% (57/84)
		Cirrotici	21% (3/14)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	30% (19/64)
		Non cirrotici	37% (14/38)
		Cirrotici	19% (5/26)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 16 settimane	Globale	62% (39/63)
		Non cirrotici	63% (25/40)
		Cirrotici	61% (14/23)

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento (VALENCE)	SOF+RBV 24 settimane	Globale	93% (98/105)
		Non cirrotici	94% (86/92)
		Cirrotici	92% (12/13)
Precedentemente trattati (VALENCE)	SOF+RBV 24 settimane	Globale	77% (112/145)
		Non cirrotici	85% (85/100)
		Cirrotici	60% (27/45)
Naïve al trattamento e con co-infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	67% (28/42)
		Non cirrotici	67% (24/36)
		Cirrotici	67% (4/6)
Precedentemente trattati e con co-infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 settimane	Globale[a]	92% (12/13)
		Non cirrotici[a]	100% (8/8)
		Cirrotici[a]	80% (4/5)
Naïve al trattamento (ELECTRON[b] e PROTON[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale[c]	97% (38/39)
Precedentemente trattati (LONESTAR-2[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	83% (20/24)
		Non cirrotici	83% (10/12)
		Cirrotici	83% (10/12)

n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.
a. Questi dati sono preliminari.
b. Studi esplorativi o di fase 2. I risultati devono essere interpretati con cautela, in quanto i numeri dei soggetti sono piccoli e le percentuali di SVR possono essere influenzate dalla scelta dei pazienti. Nello studio ELECTRON (N = 11), la durata del trattamento con peginterferone alfa in associazione con sofosbuvir + ribavirina è stata compresa tra 4 e 12 settimane.
c. In questi due studi tutti i pazienti non erano cirrotici.

Tabella 21: Risultati in base al regime terapeutico e alla durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 4, 5 o 6

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	97% (34/35)
		Non cirrotici	100% (33/33)
		Cirrotici	50% (1/2)

n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti per gruppo.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con sofosbuvir in uno o più sottogruppi delle popolazioni pediatriche per il trattamento dell'epatite cronica C (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico che viene ampiamente metabolizzato. Il metabolita attivo si forma negli epatociti e non viene osservato nel plasma. Il principale (>90%) metabolita, GS-331007, è inattivo e si forma attraverso vie sequenziali e parallele alla formazione del metabolita attivo.

Assorbimento
Le proprietà farmacocinetiche di sofosbuvir e del principale metabolita circolante GS-331007 sono state determinate in soggetti adulti sani e in soggetti affetti da epatite C cronica. Dopo somministrazione orale, sofosbuvir è stato assorbito rapidamente e il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato ~0,5-2 ore dopo la somministrazione, indipendentemente dal livello di dose. Il picco di concentrazione plasmatica di GS-331007 è stato osservato da 2 a 4 ore dopo la somministrazione. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione in soggetti con infezione da HCV di genotipo da 1 a 6 (n = 986), l'AUC_{0-24} allo stato stazionario di sofosbuvir e di GS-331007 è stata rispettivamente di 1.010 ng•h/mL e di 7.200 ng•h/mL. In confronto ai soggetti sani (n = 284), nei soggetti con infezione da HCV l'AUC_{0-24} di sofosbuvir e di GS-331007 è stata rispettivamente superiore del 57% e inferiore del 39%.

Effetti dell'assunzione di cibo
Rispetto all'assunzione a digiuno, la somministrazione di una dose singola di sofosbuvir con un pasto standardizzato a elevato contenuto lipidico ha rallentato la velocità di assorbimento di sofosbuvir. L'entità dell'assorbimento di sofosbuvir è aumentata di circa 1,8 volte, con un effetto limitato sul picco di concentrazione. L'esposizione a GS-331007 non è risultata modificata in presenza di un pasto a elevato contenuto lipidico.

Distribuzione
Sofosbuvir non è un substrato dei trasportatori di captazione epatici, del polipeptide trasportatore di anioni organici (*organic anion-transporting polypetide*, OATP) 1B1 o 1B3 e del trasportatore di cationi organici (*organic cation transporter*, OCT) 1. Anche se soggetto a secrezione tubulare attiva, GS-331007 non è un substrato dei trasportatori renali come il trasportatore di anioni organici (*organic anion transporter*, OAT) 1 o 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP o MATE1. Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori dei trasportatori dei farmaci P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. GS-331007 non è un inibitore di OAT1, OCT2 e MATE1.

Sofosbuvir è legato per l'85% circa alle proteine plasmatiche umane (dati *ex vivo*) e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 1 µg/mL e 20 µg/mL. Il legame proteico di GS-331007 nel plasma umano è risultato minimo. Dopo una dose singola da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del ^{14}C è stato di circa 0,7.

Biotrasformazione
Sofosbuvir è ampiamente metabolizzato nel fegato a formare l'analogo nucleosidico trifosfato GS-461203, farmacologicamente attivo. La via di attivazione metabolica comprende l'idrolisi sequenziale del residuo estere carbossilico, catalizzata dagli enzimi umani catepsina A (CatA) o carbossilesterasi 1 (CES1) e il clivaggio del fosforamidato da parte della proteina HINT1 (*histidine triad nucleotide-binding protein 1*) seguito da fosforilazione da parte della via di biosintesi del pirimidin nucleotide. La defosforilazione induce la formazione del metabolita nucleosidico GS-331007, che non può essere ri-fosforilato in misura efficace e non possiede alcuna attività anti-HCV *in vitro*. Sofosbuvir e GS-331007 non sono substrati o inibitori degli enzimi UGT1A1 o CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6.

Dopo una singola dose orale da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir, sofosbuvir e GS-331007 sono stati responsabili, rispettivamente, del 4% e >90% circa dell'esposizione sistemica correlata al farmaco (somma dell'AUC corretta per il peso molecolare di sofosbuvir e dei suoi metaboliti).

Eliminazione
Dopo una singola dose orale da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir, il recupero totale medio della dose è stato superiore al 92% e costituito all'80%, 14% e 2,5% circa, rispettivamente, dal recupero nelle urine, nelle feci e nell'aria espirata. La maggior parte della dose di sofosbuvir recuperata nelle urine è stata costituita da GS-331007 (78%), mentre il 3,5% è stato recuperato sotto forma di sofosbuvir. Questi dati indicano che la clearance renale è la via di eliminazione principale di GS-331007 e che una percentuale elevata è secreta attivamente. L'emivita terminale mediana di sofosbuvir e GS-331007 è stata, rispettivamente, di 0,4 e 27 ore.

Linearità/Non linearità
La linearità di dose di sofosbuvir e del suo metabolita principale, GS-331007, è stata determinata in soggetti sani a digiuno. Le AUC di sofosbuvir e GS-331007 sono pressoché proporzionali alla dose nell'intervallo compreso tra 200 mg e 400 mg.

Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari
Sesso ed etnia
Per sofosbuvir e GS-331007 non sono state riscontrate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti dovute al sesso o all'etnia.

Anziani
L'analisi farmacocinetica di popolazione in soggetti con infezione da HCV ha evidenziato che, nella fascia d'età analizzata (19-75 anni), l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007. Gli studi clinici condotti con sofosbuvir hanno incluso 65 soggetti di età pari o superiore a 65 anni. Le percentuali di risposta osservate nei soggetti di età superiore ai 65 anni sono state simili a quelle dei soggetti più giovani in tutti i gruppi di trattamento.

Compromissione renale
La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata in soggetti HCV negativi con compromissione renale lieve (eGFR ≥50 e <80 mL/min/1,73m^2), moderata (eGFR ≥30 e <50 mL/min/1,73m^2) e severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2) e in soggetti con ESRD e necessità di emodialisi dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir. In confronto ai soggetti con funzione renale normale (eGFR >80 mL/min/1,73 m^2), l'$AUC_{0\text{-}inf}$ di sofosbuvir è stata superiore del 61%, 107% e 171%, rispettivamente in caso di compromissione renale lieve, moderata esevera, mentre l'$AUC_{0\text{-}inf}$ di GS-331007 è stata superiore del 55%, 88% e 451%. Nei soggetti con ESRD, in confronto ai soggetti con funzione renale normale, l'$AUC_{0\text{-}inf}$ di sofosbuvir è stata superiore del 28% quando sofosbuvir è stato somministrato 1 ora prima dell'emodialisi e superiore del 60% quando sofosbuvir è stato somministrato 1 ora dopo l'emodialisi. Non è stato possibile determinare in modo affidabile l'$AUC_{0\text{-}inf}$ di GS-331007 nei soggetti con ESRD. I dati tuttavia indicano un'esposizione almeno 10 volte e 20 volte superiore a GS-331007 nei soggetti con ESRD rispetto ai soggetti sani quando Sovaldi è stato somministrato rispettivamente 1 ora prima o 1 ora dopo l'emodialisi.

Tramite emodialisi è possibile rimuovere con successo (percentuale di estrazione del 53%) il principale metabolita circolante GS-331007. Un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% circa della dose somministrata. Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. La sicurezza di Sovaldi non è stata determinata nei pazienti con compromissione renale severa o ESRD (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica
La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata dopo la somministrazione di 400 mg di sofosbuvir per 7 giorni in pazienti con infezione da HCV e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). In confronto ai soggetti con funzione epatica normale, l'$AUC_{0\text{-}24}$ di sofosbuvir è stata superiore del 126% e 143%, rispettivamente in caso di compromissione epatica moderata e severa, mentre l'$AUC_{0\text{-}24}$ di GS-331007 è stata superiore del 18% e 9%. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei soggetti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di sofosbuvir e GS-331007 nei pazienti pediatrici non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)
È stato dimostrato che l'efficacia, in termini di risposta virologica rapida, è correlata all'esposizione a sofosbuvir oltre che a GS-331007. Non è però stato evidenziato che queste entità siano marcatori surrogati generali di efficacia (SVR12) alla dose terapeutica di 400 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicologia a dosi ripetute sul ratto e sul cane, dosi elevate di una miscela diastereoisomerica 1:1 hanno causato effetti avversi epatici (cane) e cardiaci (ratto) e reazioni gastrointestinali (cane). Non è stato possibile rilevare l'esposizione a sofosbuvir in studi su roditori probabilmente a causa dell'elevata attività delle esterasi; l'esposizione al principale metabolita GS-331007 alla dose avversa è stata tuttavia superiore di 29 volte (ratto) e 123 volte (cane) rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir. Non sono stati osservati referti epatici e cardiaci in

studi di tossicità cronica a esposizioni superiori di 9 volte (ratto) e 27 volte (cane) rispetto all'esposizione clinica.

Sofosbuvir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti umani del sangue periferico e test del micronucleo nel topo *in vivo*.

Studi di cancerogenicità sul topo e sul ratto non indicano alcun potenziale cancerogeno di sofosbuvir somministrato a dosi fino a 600 mg/kg/die nel topo e a 750 mg/kg/die nel ratto. L'esposizione a GS-331007 in questi studi è stata superiore fino a 30 volte (topo) e 15 volte (ratto) rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir.

Sofosbuvir non ha avuto effetti sulla vitalità embrio-fetale o sulla fertilità nel ratto e non è stato teratogeno in studi sullo sviluppo del ratto e del coniglio. Non sono stati riferiti effetti avversi sul comportamento, sulla riproduzione o sullo sviluppo della prole nel ratto. In studi sul coniglio, l'esposizione a sofosbuvir è stata superiore di 9 volte rispetto all'esposizione clinica prevista. In studi sul ratto non è stato possibile determinare l'esposizione a sofosbuvir ma i margini di esposizione basati sul principale metabolita umano erano compresi tra 8 e 28 volte l'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir.

Il materiale derivato da sofosbuvir è stato trasferito attraverso la placenta in ratti gravidi e nel latte di ratti che allattavano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460(i))
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento
Polivinil alcool (E1203)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Sovaldi sono disponibili in flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino, contenenti 28 compresse rivestite con film con gel di silice come agente essiccante e spirale in poliestere.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole esterne contenenti 1 flacone da 28 compresse rivestite con film e scatole esterne contenenti 84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE E DELLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sovaldi 400 mg compresse rivestite con film
sofosbuvir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film.
84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/894/001 28 compresse rivestite con film
EU/1/13/894/002 84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sovaldi [Solo confezionamento secondario]

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO:

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Sovaldi 400 mg compresse rivestite con film
sofosbuvir

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati**.**

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:
1. Che cos'è Sovaldi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Sovaldi
3. Come prendere Sovaldi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sovaldi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Sovaldi e a cosa serve

Sovaldi contiene il principio attivo sofosbuvir, che viene somministrato per trattare l'infezione da virus dell'epatite C in adulti di età pari o superiore ai 18 anni.

L'epatite C è un'infezione del fegato causata da un virus. Questo medicinale agisce abbassando la quantità di virus dell'epatite C nell'organismo ed eliminando il virus dal sangue dopo un certo periodo di tempo.

Sovaldi deve sempre essere assunto con altri medicinali, perché da solo non ha alcun effetto. Viene solitamente assunto con:

- ribavirina, o
- peginterferone alfa e ribavirina

È molto importante leggere anche i fogli illustrativi degli altri medicinali che assumerà insieme a Sovaldi. Per qualsiasi dubbio sui suoi medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Sovaldi

Non prenda Sovaldi
- se è allergico al sofosbuvir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio illustrativo).

  →Se ciò la riguarda, informi immediatamente il medico.

- **se attualmente sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**

- **rifampicina e rifabutina** (antibiotici usati per trattare infezioni come la tubercolosi);
- **iperico** (*Hypericum perforatum*, un medicinale a base di erbe usato per trattare la depressione);
- **carbamazepina, fenobarbital e fenitoina** (medicinali usati per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni).

Avvertenze e precauzioni
Sovaldi deve sempre essere assunto con altri medicinali (vedere paragrafo 1 sopra). Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale se:

- sta prendendo o ha preso negli ultimi mesi amiodarone, un medicinale per il trattamento del battito cardiaco irregolare (il medico può considerare trattamenti alternativi se lei ha assunto questo medicinale)
- ha problemi al fegato diversi dall'epatite C, ad esempio se è in attesa di un trapianto di fegato
- ha l'epatite B, in quanto il medico potrebbe volerla monitorare più attentamente
- ha problemi ai reni. Si rivolga al medico o al farmacista se ha gravi problemi ai reni o se si sottopone a dialisi renale, perché gli effetti di Sovaldi nei pazienti con gravi problemi renali non sono stati studiati completamente.

Informi immediatamente il medico se sta assumendo medicinali per problemi cardiaci e durante il trattamento si manifestano:
- fiato corto
- stordimento
- palpitazioni
- svenimento

Analisi del sangue
Il medico effettuerà determinate analisi del sangue prima, durante e dopo il trattamento con Sovaldi. In questo modo il medico potrà:
- decidere quali altri medicinali deve assumere insieme a Sovaldi e per quanto tempo;
- confermare che il trattamento è stato efficace e in lei non è più presente il virus dell'epatite C.

Bambini e adolescenti
Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età. L'uso di Sovaldi nei bambini e negli adolescenti non è ancora stato studiato.

Altri medicinali e Sovaldi
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali a base di erbe e i medicinali ottenuti senza prescrizione medica.

In particolare, non prenda Sovaldi se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- oxcarbazepina (un medicinale usato per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
- modafinil (un medicinale usato per trattare le persone che soffrono di narcolessia e aiutarle a restare sveglie)

perché questi medicinali possono ridurre l'efficacia di Sovaldi.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- amiodarone, usato per il trattamento del battito cardiaco irregolare

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

Gravidanza e contraccezione
A causa dell'uso di Sovaldi insieme a ribavirina deve essere evitata una gravidanza. Ribavirina può essere molto dannosa per il feto. Lei e la sua partner dovete prendere precauzioni particolari nell'attività sessuale se vi è una qualsiasi possibilità che si verifichi una gravidanza.

- Sovaldi viene utilizzato normalmente con ribavirina. La ribavirina può danneggiare il feto. È quindi molto importante che lei (o la sua partner) **eviti una gravidanza** durante il trattamento.
- Lei o la sua partner dovete utilizzare un metodo contraccettivo efficace **durante e dopo il trattamento**. È molto importante leggere con molta attenzione il paragrafo "Gravidanza" del foglio illustrativo della ribavirina. Chieda al medico quale metodo contraccettivo efficace è adatto a lei.
- Se lei o la sua partner entra in gravidanza durante il trattamento con Sovaldi o nei mesi seguenti, **deve rivolgersi immediatamente al medico**.

Allattamento
Non deve allattare con latte materno durante il trattamento con Sovaldi. Non è noto se sofosbuvir, il principio attivo di Sovaldi, passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Durante l'assunzione di Sovaldi insieme ad altri medicinali per il trattamento dell'infezione da epatite C, i pazienti hanno manifestato stanchezza, capogiri, offuscamento della vista e attenzione ridotta. Se accusa uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, non guidi e non utilizzi attrezzi o macchinari.

3. Come prendere Sovaldi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose raccomandata
La dose raccomandata è di **una compressa una volta al giorno**, con il cibo. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Sovaldi.

Deglutisca la compressa intera, senza masticarla, spezzarla o frantumarla perché ha un gusto molto amaro. Informi il medico o il farmacista se ha difficoltà a deglutire le compresse.

Sovaldi deve sempre essere assunto insieme ad altri medicinali usati per il trattamento dell'epatite C.

Se vomita **entro 2 ore** dall'assunzione di Sovaldi, prenda un'altra compressa. Se vomita **dopo 2 ore** dall'assunzione, non deve prendere un'altra compressa fino alla dose successiva all'ora stabilita.

Se prende più Sovaldi di quanto deve
Se accidentalmente assume una dose maggiore di quella raccomandata, consulti immediatamente il medico o il pronto soccorso più vicino. Porti con sé il flacone contenente le compresse, in modo da poter spiegare facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Sovaldi
È importante non dimenticare alcuna dose di questo medicinale.

Se dimentica una dose:
- **e se ne accorge entro 18 ore** dal momento in cui solitamente assume Sovaldi, deve assumere la compressa il più presto possibile. Prenda quindi la dose successiva all'ora abituale.
- **e se ne accorge 18 o più ore** dopo il momento in cui solitamente assume Sovaldi**,** attenda e prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia (due dosi a breve distanza l'una dall'altra).

Non interrompa il trattamento con Sovaldi
Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che non glielo abbia ordinato il medico. È molto importante completare l'intero trattamento per dare ai medicinali la possibilità di combattere l'infezione da virus dell'epatite C.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Quando assume Sovaldi con ribavirina o peginterferone alfa e ribavirina può manifestare uno o più dei seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni
(*possono interessare più di 1 persona su 10*)
- febbre, brividi, sintomi simil-influenzali
- diarrea, nausea, vomito
- difficoltà a dormire (insonnia)
- sensazione di stanchezza e irritabilità
- mal di testa
- eruzione cutanea, prurito
- perdita dell'appetito
- sensazione di capogiro
- fastidio e dolore muscolare, dolore alle articolazioni
- affanno, tosse

Le analisi del sangue possono evidenziare:
- una bassa conta di globuli rossi (anemia); i segni possono comprendere sensazione di stanchezza, mal di testa, affanno in occasione di sforzi fisici
- una bassa conta dei globuli bianchi (neutropenia); i segni possono comprendere un maggior numero di infezioni con febbre e brividi oppure mal di gola o ulcere in bocca
- una bassa conta delle piastrine
- alterazioni a carico del fegato (evidenziate da quantità maggiori di una sostanza chiamata bilirubina nel sangue)

Effetti indesiderati comuni
(*possono interessare fino a 1 persona su 10*)
- alterazioni dell'umore, umore depresso, sensazione di ansia e sensazione di agitazione
- offuscamento della vista
- mal di testa grave (emicrania), perdita della memoria, perdita della concentrazione
- perdita di peso
- affanno in occasione di sforzi fisici
- mal di stomaco, stitichezza, bocca secca, indigestione, reflusso acido
- caduta dei capelli e assottigliamento dei capelli
- pelle secca
- mal di schiena, spasmi muscolari
- dolore al torace, sensazione di debolezza
- raffreddore (nasofaringite)

→Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, informi il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Sovaldi

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Sovaldi

- **Il principio attivo è** sofosbuvir. Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir.

- **Gli altri componenti sono**
  Nucleo della compressa:
  mannitolo, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

  Film di rivestimento:
  polivinil alcool, biossido di titanio, macrogol 3350, talco, ossido di ferro giallo.

Descrizione dell'aspetto di Sovaldi e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film sono compresse gialle, a forma di capsula, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "7977" sull'altro lato.

Ogni flacone contiene l'agente essiccante gel di silice, che deve rimanere nel flacone per la protezione delle compresse. L'agente essiccante gel di silice è contenuto in una bustina o in un contenitore separato e non deve essere ingerito.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole esterne contenenti 1 flacone da 28 compresse rivestite con film e 84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Česká republika
Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Gilead Sciences Sweden AB
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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.