

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sovaldi 400 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg sofosbuviro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Geltona, kapsulės formos, 20 mm x 9 mm dydžio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „7977“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sovaldi skirtas suaugusiems ir paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, sergantiems lėtiniu hepatitu C (LHC), gydyti, jo vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Esant hepatito C viruso (HCV) genotipui būdingam aktyvumui, žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Sovaldi pradėti ir pacientą stebėti turi gydytojas, turintis LHC sergančių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė yra viena 400 mg tabletė, vartojama per burną, kartą per parą valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

Sovaldi reikia vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Sovaldi monoterapija nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių). Taip pat žr. vaistinių preparatų, vartojamų kartu su Sovaldi, preparato charakteristikų santraukas. Rekomenduojamas (-i) kartu vartojamas (-i) vaistinis (-iai) preparatas (-ai) ir gydymo trukmė taikant kombinuotą gydymą Sovaldi pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas (-i) kartu vartojamas (-i) vaistinis (-iai) preparatas (-ai) ir gydymo trukmė suaugusiesiems taikant kombinuotą gydymą Sovaldi

Pacientų populiacija*	Gydymas	Trukmė
Pacientai, sergantys 1, 4, 5 ar 6 genotipo LHC	Sovaldi + ribavirinas + peginterferonas alfa	12 savaitių ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirinas Naudoti tik pacientams, kuriems gydymas peginterferonu alfa yra netinkamas arba kurie šio gydymo netoleruoja (žr. 4.4 skyrių).	24 savaitės
Pacientai, sergantys 2 genotipo LHC	Sovaldi + ribavirinas	12 savaitių ^b
Pacientai, sergantys 3 genotipo LHC	Sovaldi + ribavirinas + peginterferonas alfa	12 savaitių ^b
	Sovaldi + ribavirinas	24 savaitės
LHC sergantys pacientai, laukiantys kepenų transplantacijos	Sovaldi + ribavirinas	Iki kepenų transplantacijos ^c

* Įeina žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) koinfekuoti pacientai.

a. Duomenų apie Sovaldi, ribavirino ir peginterferono alfa derinio skyrimą anksčiau gydytiems pacientams, infekuotiems 1 genotipo HCV infekcija, nėra (žr. 4.4 skyrių).

b. Reikia apsvarstyti galimybę pratęsti 12 savaitių gydymą iki 24 savaitių, ypač tuose pogrupiuose, kuriems yra vienas ar daugiau istorinių veiksnių, susijusių su mažesniu atsako į gydymą deriniais su interferono preparatais dažniu (pvz., pažengusi fibrozė/kepenų cirozė, didelės pradinės viruso koncentracijos, juodaodžių rasė, IL28B ne CC genotipas, ankstesnis nulinis atsakas į gydymą peginterferonu alfa ir ribavirinu).

c. Žr. „Specialios pacientų populiacijos“ – „Pacientai, laukiantys kepenų transplantacijos“ toliau.

Ribavirino dozė, vartojant kartu su Sovaldi, skiriama pagal svorį (< 75 kg = 1 000 mg ir ≥ 75 kg = 1 200 mg), geriama valgio metu, paros dozę dalijant į dvi dalis.

Apie vartojimą kartu su kitais tiesiogiai virusą veikiančiais preparatais nuo HCV žr. 4.4 skyriuje.

Dozės koregavimas suaugusiesiems

Sovaldi dozės mažinimas nerekomenduojamas.

Jeigu sofosbuviras vartojamas kartu su peginterferonu alfa ir pacientui pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija, galimai susijusi su šiuo vaistu, reikia sumažinti peginterferono alfa dozę arba nutraukti gydymą. Norėdami gauti papildomos informacijos, kaip mažinti peginterferono alfa dozę ir (arba) nutraukti gydymą, žr. peginterferono alfa preparato charakteristikų santraukas.

Jeigu pacientui pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija, galimai susijusi su ribavirinu, reikia koreguoti ribavirino dozę arba nutraukti gydymą (jei taikytina), kol nepageidaujama reakcija išnyks arba susilpnės. 2 lentelėje pateikiamos rekomendacijos dėl dozės koregavimo ir nutraukimo atsižvelgiant į paciento hemoglobino koncentraciją ir širdies būklę.

2 lentelė. Ribavirino dozės koregavimo rekomendacijos suaugusiems, kai jis vartojamas kartu su Sovaldi

Laboratorinių tyrimų rodmenys	Sumažinti ribavirino dozę iki 600 mg per parą, jeigu:	Nebevartoti ribavirino, jeigu:
Pacientų, nesergančių širdies liga, hemoglobinas	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Pacientų, anksčiau sirgusių stabilia širdies liga, hemoglobinas	hemoglobino per bet kurį 4 savaičių gydymo laikotarpį sumažėjo ≥ 2 g/dl	< 12 g/dl, nors dozė sumažinta jau 4 savaites

Jei gydymas ribavirinu buvo nutrauktas dėl laboratorinių rodmenų pokyčių arba klinikinių simptomų pasireiškimo, galima vėl pabandyti vartoti ribavirino po 600 mg per parą ir vėliau padidinti dozę iki 800 mg per parą. Tačiau nerekomenduojama ribavirino dozės padidinti iki buvusios pradinės skirtos dozės (nuo 1 000 mg iki 1 200 mg per parą).

Vaikų populiacija

Paaugliams nuo 12 iki < 18 metų rekomenduojama Sovaldi dozė yra viena tabletė kartą per parą valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

Sovaldi reikia vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Sovaldi monoterapija nerekomenduojama. Rekomenduojamas gydymo režimas ir gydymo trukmė taikant kombinuotą gydymą Sovaldi pateikiami 3 lentelėje ir 4 lentelėje.

3 lentelė. Rekomenduojamas gydymo režimas ir gydymo trukmė paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, gydomiems Sovaldi

Pacientų populiacija*	Gydymas ir trukmė
Pacientai, sergantys 2 genotipo LHC	Sovaldi + ribavirinas ^a 12 savaičių ^b
Pacientai, sergantys 3 genotipo LHC	Sovaldi + ribavirinas ^a 24 savaites

* Įskaitant žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV) koinfektuotus pacientus.

a. 4 lentelėje pateiktos ribavirino dozavimo rekomendacijos pagal svorį.

b. Reikia apsvarstyti galimybę pratęsti 12 savaičių gydymą iki 24 savaičių, ypač tuose pogrupiuose, kuriems yra vienas ar daugiau istorinių veiksmų, susijusių su mažesniu atsaku į gydymą deriniais su interferono preparatais dažniu (pvz., pažengusi fibrozė / kepenų cirozė, didelės pradinės viruso koncentracijos, juodaodžių rasė, IL28B ne CC genotipas, ankstesnis nulinis atsakas į gydymą peginterferonu alfa ir ribavirinu).

4 lentelė. Rekomenduojamas ribavirino dozavimas paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, taikant kombinuotą gydymą Sovaldi

Kūno svoris kg (svar.)	RBV paros dozė*
< 47 (< 103)	15 mg/kg per parą
47–49 (103–108)	600 mg per parą
50–65 (110–143)	800 mg per parą
66–80 (145–176)	1000 mg per parą
> 81 (178)	1200 mg per parą

* Ribavirino paros dozė skiriama pagal svorį ir vartojama per burną valgio metu, paros dozė dalijant į dvi dalis.

Dozės koregavimas vaikų populiacijoje

Sovaldi dozės mažinimas nerekomenduojamas.

Jeigu pacientui pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija, galimai susijusi su ribavirinu, reikia koreguoti ribavirino dozę arba nutraukti gydymą (jei taikytina), kol nepageidaujama reakcija išnyks

arba susilpnės. Patarimo, kaip modifikuoti ar nutraukti ribavirino dozę, žiūrėkite ribavirino išrašymo informacijoje.

Dozavimo nutraukimas suaugusiesiems ir paauglims

Jeigu nutraukiamas gydymas kitais vaistiniaisiais preparatais, vartojamais kartu su Sovaldi, gydymą Sovaldi taip pat reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyvo amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, Sovaldi dozės koreguoti nereikia. Sovaldi saugumas ir atitinkama dozė neištirta pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra sunkus (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 30 ml/min/1,73 m²) arba pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL) ir kuriems reikalinga hemodializė (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas (A, B arba C klasė pagal *Child-Pugh-Turcotte [CPT] skalę*), Sovaldi dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Sovaldi saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų ciroze, neištirti.

Pacientams, laukiantiems kepenų transplantacijos

Pacientams, laukiantiems kepenų transplantacijos, Sovaldi vartojimo trukmė turi būti nustatoma individualiai įvertinus galimą naudą ir riziką tam tikram pacientui (žr. 5.1 skyrių).

Kepenų recipientai

Kepenų recipientams rekomenduojama vartoti Sovaldi kartu su ribavirinu 24 savaites. Rekomenduojama pradinę 400 mg ribavirino dozę vartoti valgio metu, paros dozę dalijant į dvi dalis. Jei pradinė ribavirino dozė toleruojama gerai, šią dozę galima didinti iki didžiausios 1 000-1 200 mg paros dozės (1 000 mg pacientams, sveriantiems < 75 kg, o 1 200 mg pacientams, sveriantiems ≥ 75 kg). Jei pradinė ribavirino dozė nėra gerai toleruojama, šią dozę reikia sumažinti pagal klinikines indikacijas, atsižvelgiant į paciento hemoglobino koncentraciją (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Sovaldi saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 12 metų dar neištirti. Duomenų apie pediatriinius pacientus iki 12 metų nėra.

Vartojimo metodas

Plėvele dengta tabletė skirta vartoti per burną. Pacientams reikia pasakyti, kad tabletę nurytų visą. Plėvele dengtos tabletės negalima kramtyti ar trinti, nes veiklioji medžiaga yra karti. Tabletę reikia vartoti valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti, kad jei pacientas vėmė nepraėjus 2 valandoms po vartojimo, reikia išgerti kitą tabletę. Jei pacientas vėmė praėjus daugiau kaip 2 valandoms po vartojimo, kitos dozės vartoti nereikia. Šios rekomendacijos paremtos sofosbuviro ir GS-331007 absorbcijos kinetika, kuri rodo, jog didžioji dalis dozės absorbuojama per 2 valandas po vartojimo.

Jeigu pacientas praleido dozę per 18 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, tabletę reikia išgerti kiek galima greičiau, kitą dozę pacientas turi vartoti įprastu metu. Jeigu praėjo 18 ar daugiau valandų, pacientams reikia nurodyti palaukti ir vartoti kitą dozę įprastu metu. Pacientams reikia nurodyti nevartoti dvigubos dozės.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Naudojimas su stipriais P-gp induktoriais

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs P-glikoproteino (P-gp) induktoriai žarnyne (rifampicinas, rifabutinas, jonažolė [*Hypericum perforatum*], karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas). Vartojant kartu, reikšmingai sumažėja sofosbuviro koncentracija plazmoje ir gali sumažėti Sovaldi veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendros pastabos

Sovaldi nerekomenduojama vartoti monoterapijai ir jį reikia skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais hepatito C infekcijai gydyti. Jeigu nutraukiamas gydymas kitais vaistiniais preparatais, vartojamais kartu su Sovaldi, gydymą Sovaldi taip pat reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių). Prieš pradėdami gydymą Sovaldi, perskaitykite kartu skiriamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Sunki bradikardija ir širdies blokada

Sunkios bradikardijos ir širdies blokados atvejų nustatyta sofosbuvirą vartojant derinyje su kitu tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAV, įskaitant daklatasvirą, simeprevirą ir ledipasvirą) ir tuo pat metu vartojant amjodarono ir kitų širdies ritmą lėtinančių vaistinių preparatų arba pastarųjų nevartojant. Mechanizmas nenustatytas.

Vaisto vartojimas su amjodaronu buvo apribotas atliekant sofosbuviro ir TVAV poveikio klinikinius tyrimus. Tai gali kelti grėsmę gyvybei, todėl amjodaroną galima skirti tik tiems Sovaldi ir kitą TVAV vartojantiems pacientams, kurie netoleruoja arba kuriems negalima taikyti kito galimo antiaritminio gydymo. Pacientams, kurie taip pat vartoja beta blokatorius arba kurie serga pagrindinėmis gretutinėmis širdies ligomis ir (arba) pažengusia kepenų liga, kartu vartojantiems amjodarono, gali būti padidėjusi simptominės bradikardijos rizika.

Jeigu laikomasi nuomonės, kad tuo pat metu vartoti amjodaroną būtina, pradedant gydymą Sovaldi ir kitu TVAV, rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę. Pacientus, kurie priskiriami prie didelės bradiaritmijos rizikos grupės, reikia 48 valandas nuolat stebėti atitinkamomis klinikinėmis sąlygomis.

Dėl ilgo amjodarono pusinės eliminacijos laiko atitinkamai reikia stebėti ir tuos pacientus, kurie amjodaroną nustojo vartoti per pastaruosius kelis mėnesius ir pradeda vartoti Sovaldi kartu su kitu TVAV.

Visus pacientus, kurie vartoja Sovaldi ir kitą TVAV ir tuo pat metu vartoja amjodarono ir kitų širdies ritmą lėtinančių vaistinių preparatų arba pastarųjų nevartoja, taip pat reikia įspėti dėl bradikardijos ir širdies blokados simptomų ir informuoti, kad, pasireiškus šiems simptomams, jie turi nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Anksčiau gydyti pacientai, infekuoti 1, 4, 5 ir 6 genotipo HCV infekcija

Sovaldi 3 fazės tyrimo, kuriame dalyvautų anksčiau gydyti pacientai, infekuoti 1, 4, 5 ir 6 genotipo HCV infekcija, neatlikta. Taigi, optimali šios populiacijos gydymo trukmė neiširta (taip pat žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Reikia apsvarstyti galimybę gydyti šiuos pacientus ir pratęsti 12 savaičių gydymą sofosbuviru, peginterferonu alfa ir ribavirinu iki 24 savaičių, ypač tuose pogrupiuose, kuriems yra vienas ar daugiau istorinių veiksnių, susijusių su mažesniu atsako į gydymą deriniais su interferono preparatais dažniu (pažengusi fibrozė/kepenų cirozė, didelės pradinės viruso koncentracijos, juodaodžių rasė, IL28B ne CC genotipas).

Pacientų, infekuotų 5 ar 6 genotipo HCV infekcija, gydymas

Klinikinių duomenų apie Sovaldi vartojimą pacientams, infekuotiems 5 ir 6 genotipo HCV infekcija, yra labai mažai (žr. 5.1 skyrių).

1, 4, 5 ir 6 genotipo HCV infekcijos gydymas ne interferono preparatais

Pacientų, infekuotų 1, 4, 5 ir 6 genotipo HCV infekcija, gydymo ne interferono preparatais režimų vartojant Sovaldi 3 fazės tyrimų neatlikta (žr. 5.1 skyrių). Optimalus gydymo režimas ir trukmė neištirti. Tokius gydymo režimus reikia taikyti tik pacientams, kurie netoleruoja interferono arba kuriems gydymas interferonu yra netinkamas arba kuriems skubiai reikalingas gydymas.

Vartojimas kartu su kitais tiesiogiai virusą veikiančiais preparatais nuo HCV

Sovaldi reikia vartoti kartu su kitais tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais tik, jeigu remiantis turimais duomenimis manoma, kad gydymo nauda viršys riziką. Duomenų apie Sovaldi vartojimą kartu su telapreviru ar bocepreviru nėra. Šių preparatų kartu vartoti nerekomenduojama (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas ir vartojimas kartu su ribavirinu

Kai Sovaldi vartojamas kartu su ribavirinu arba peginterferono alfa ir ribavirino deriniu, vaisingo amžiaus moterys arba jų partneriai privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą visą gydymo laikotarpį ir tam tikrą laiką po gydymo, kaip rekomenduojama ribavirino preparato charakteristikų santraukoje. Daugiau informacijos rasite ribavirino preparato charakteristikų santraukoje.

Naudojimas su vidutinio stiprumo P-gp induktoriais

Vaistiniai preparatai, kurie yra vidutinio stiprumo P-gp induktoriai žarnyne (pvz., okskarbazepinas ir modafinilis), gali sumažinti sofosbuviro koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti Sovaldi terapinį poveikį. Tokių vaistinių preparatų nerekomenduojama vartoti kartu su Sovaldi (žr. 4.5 skyrių).

Inkštų veiklos sutrikimas

Sovaldi saugumas nebuvo tiriamas pacientams, kurių inkštų veiklos sutrikimas yra sunkus (aGFG < 30 ml/min/1,73 m²) arba pacientams, sergantiems PSIL ir kuriems reikalinga hemodializė. Taip pat neištirta atitinkama dozė. Kai Sovaldi vartojamas kartu su ribavirinu arba peginterferono alfa ir ribavirino deriniu, apie vartojimą pacientams, kurių kreatinino klirensas (KrKl) < 50 ml/min, taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santraukoje (taip pat žr. 5.2 skyrių).

HCV/HBV (hepatito B viruso) koinfekcija

Buvo pranešta apie hepatito B viruso (HBV) suaktyvėjimo atvejus, kartais mirtinus, gydant tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais ar pabaigus gydymą. Prieš pradėdant gydyti visiems pacientams būtina atlikti patikrą dėl HBV. HBV ir HCV užsikrėtusiems pacientams yra HBV suaktyvėjimo rizika, todėl juos reikia stebėti ir gydyti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

Vaikų populiacija

Sovaldi nerekomenduojama vartoti < 12 metų pediatrijoms pacientams, nes saugumas ir veiksmingumas šioje populiacijoje neištirti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sofosbuviras yra nukleotidų provaistas. Išgėrus Sovaldi, sofosbuviras greitai absorbuojamas ir vyksta ekstensyvus sofosbuviro metabolizmas žarnyne ir pirmojo prasiskverbimo pro kepenis (angl. *first-pass*) metu. Intraląstelinis hidrolizinio provaisto skilimas, veikiant fermentams, įskaitant karboksilesterazę 1, ir tolesnis folsforilimas, veikiant nukleotidų kinazei, sąlygoja farmakologiškai aktyvaus uridino nukleotidų analogo trifosfato susidarymą. Vyraujantis neaktyvus cirkuliuojantis metabolitas GS-331007, kurio ekspozicija sudaro daugiau kaip 90 % su vaistu susijusios sisteminės ekspozicijos, jis metabolizuojamas nuosekliai ir lygiagrečiai, susidarant aktyviam metabolitui. Pirminio sofosbuviro ekspozicija sudaro maždaug 4 % su vaistu susijusios sisteminės ekspozicijos (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių farmakologijos tyrimų metu tiek sofosbuviras, tiek ir GS-331007 buvo stebimi farmakokinetinės analizės tikslais.

Sofosbuviras yra vaistų transporterio (P-gp) ir atsparumo krūties vėžiui baltymo (AKVB) substratas, o GS-331007 – nėra.

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs P-gp induktoriai žarnyne (rifampicinas, rifabutinas, jonažolė, karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas), gali reikšmingai sumažinti sofosbuviro koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti Sovaldi terapinį poveikį, todėl jų negalima vartoti kartu su Sovaldi (žr. 4.3 skyrių). Vaistiniai preparatai, kurie yra vidutinio stiprumo P-gp induktoriai žarnyne (pvz., okskarbazepinas ir modafinilis), gali sumažinti sofosbuviro koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti Sovaldi terapinį poveikį. Tokių vaistinių preparatų nerekomenduojama vartoti kartu su Sovaldi (žr. 4.4 skyrių). Sovaldi vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-gp ir (arba) AKVB, gali padidinti sofosbuviro koncentraciją plazmoje, nedidinant GS-331007 koncentracijos plazmoje; todėl Sovaldi galima kartu vartoti su P-gp ir (arba) AKVB inhibitoriais. Sofosbuviras ir GS-331007 nėra P-gp ir AKVB inhibitoriai, todėl nesitikima, kad padidėtų vaistinių preparatų, kurie yra šių transporterių substratai, ekspozicija.

Sofosbuviro intraląstelinę metabolinę aktyvaciją paprastai sąlygoja mažo afiniteto ir didelio pajėgumo hidrolazės ir nukleotidų fosforilinimas, todėl yra mažai tikėtinas kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis šiems procesams (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

Kadangi, gydant Sovaldi, gali atsirasti kepenų funkcijos pokyčių, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmenį.

Kita sąveika

Informacija apie Sovaldi vaistų sąveiką su potencialiai kartu vartojamais vaistiniais preparatais yra apibendrinama 5 lentelėje toliau (kai mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinio vidurkio (angl. *geometric least-squares mean*, GLSM) 90 % pasikliautinis intervalas (PI) buvo be pokyčių „↔“, padidėjęs „↑“, arba sumažėjęs „↓“ pagal iš anksto nustatytas ekvivalentiškumo ribas). Į lentelę įtraukti ne visi duomenys.

5 lentelė. Sovaldi ir kitų vaistinių preparatų sąveika

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistų koncentracijoms. AUC, C_{max}, C_{min}^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Sovaldi rekomendacija
<i>ANALEPTIKAI</i>		
Modafinilis	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007	Tikėtina, kad Sovaldi vartojant kartu su modafiniliu, sumažės sofosbuviro koncentracija, todėl susilpnės Sovaldi terapinis poveikis. Tokį derinį vartoti kartu nerekomenduojama.
<i>ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i>		
Amjodaronas	Sąveika netirta.	Galima vartoti tik jei nėra kitų alternatyvų. Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su Sovaldi ir kitu TVAV rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
<i>ANTIKOAGULIANTAI</i>		
Vitamino K antagonistai	Sąveika netirta.	Gydant visais vitamino K antagonistais rekomenduojama atidžiai stebėti TNS. To reikia dėl kepenų funkcijos pokyčių gydant Sovaldi.
<i>PRIEŠTRAUKULINIAI PREPARATAI</i>		
Karbamazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007	Sovaldi negalima vartoti su karbamazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu, stipriais žarnyno P-gp induktoriais (žr. 4.3 skyrių).
Okskarbazepinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007	Tikėtina, kad Sovaldi vartojant kartu su okskarbazepinu, sumažės sofosbuviro koncentracija, todėl susilpnės Sovaldi terapinis poveikis. Tokį derinį vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Sovaldi rekomendacija
ANTIMIKOBAKTERINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas ^f (600 mg vienkartinė dozė)	<i>Sofosbuviras</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C _{min} (DN) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C _{min} (DN)	Sovaldi negalima vartoti su rifampicinu, stiprių žarnyno P-gp induktoriais (žr.4.3 skyrių).
Rifabutinas Rifapentinas	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007	Sovaldi negalima vartoti su rifabutinu, stiprių žarnyno P-gp induktoriais (žr.4.3 skyrių). Tikėtina, kad Sovaldi vartojant kartu su rifabutinu arba rifapentinu, sumažės sofosbuviro koncentracija, todėl susilpnės Sovaldi terapinis poveikis. Tokį derinį vartoti kartu nerekomenduojama.
AUGALINIAI PAPILDAI		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Sofosbuviras ↔ GS-331007	Sovaldi negalima vartoti kartu su jonažole, stiprių žarnyno P-gp induktoriais (žr. 4.3 skyrių).
HCV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: HCV PROTEAZĖS INHIBITORIAI		
Bocepreviras (BOC) Telapreviras (TPV)	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Sofosbuviras (TPV) ↔ Sofosbuviras (BOC) ↔ GS-331007 (TPV arba BOC)	Duomenų apie vaistų tarpusavio sąveiką vartojant Sovaldi kartu su bocepreviru ar telapreviru nėra.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas ^f (Metadono palaikomoji terapija [nuo 30 iki 130 mg per parą])	<i>R-metadonas</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77, 1,14) <i>S-metadonas</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74, 1,22) <i>Sofosbuviras</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00, 1,69) C _{min} (DN) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89, 1,22) C _{min} (DN)	Sofosbuviro ar metadono dozės koreguoti nereikia, kai sofosbuviras ir metadonas vartojami kartu.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Sovaldi rekomendacija
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas ^e (600 mg vienkartinė dozė)	<p><i>Ciklosporinas</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) C_{min} (DN)</p> <p><i>Sofosbuviras</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) C_{min} (DN)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20) C_{min} (DN)</p>	Sofosbuviro ar ciklosporino dozės koreguoti nereikia, kai sofosbuviras ir ciklosporinas vartojami kartu.
Takrolimuzas ^e (5 mg vienkartinė dozė)	<p><i>Takrolimuzas</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59, 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84, 1,40) C_{min} (DN)</p> <p><i>Sofosbuviras</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) C_{min} (DN)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13) C_{min} (DN)</p>	Sofosbuviro ar takrolimuzo dozės koreguoti nereikia, kai sofosbuviras ir takrolimuzas vartojami kartu.
ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI		
Efavirenzas ^f (600 mg kartą per parą) ^d	<p><i>Efavirenzas</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85, 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91, 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93, 0,98)</p> <p><i>Sofosbuviras</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (DN)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (DN)</p>	Sofosbuviro ar efavirenzos dozės koreguoti nereikia, kai sofosbuviras ir efavirenzas vartojami kartu.
Emtricitabinas ^f (200 mg kartą per parą) ^d	<p><i>Emtricitabinas</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98, 1,11)</p> <p><i>Sofosbuviras</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (DN)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (DN)</p>	Sofosbuviro ar emtricitabino dozės koreguoti nereikia, kai sofosbuviras ir emtricitabinas vartojami kartu.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Sovaldi rekomendacija
Tenofoviro dizoproksilio fumaratas ^f (300 mg kartą per parą) ^d	<p><i>Tenofoviras</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08, 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91, 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91, 1,07)</p> <p><i>Sofosbuviras</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (DN)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (DN)</p>	Sofosbuviro ar tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia, kai sofosbuviras ir tenofoviro dizoproksilio fumaratas vartojami kartu.
Rilpivirinas ^f (25 mg kartą per parą)	<p><i>Rilpivirinas</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97, 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94, 1,04)</p> <p><i>Sofosbuviras</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90, 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,27) C_{min} (DN)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,04) C_{min} (DN)</p>	Sofosbuviro ar rilpivirino dozės koreguoti nereikia, kai sofosbuviras ir rilpivirinas vartojami kartu.
ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: ŽIV PROTEAZĖS INHIBITORIAI		
Darunaviras sustiprintas ritonaviru ^f (800/100 mg kartą per parą)	<p><i>Darunaviras</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78, 0,96)</p> <p><i>Sofosbuviras</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) C_{min} (DN)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30) C_{min} (DN)</p>	Sofosbuviro ar darunaviro (sustiprinto ritonaviru) dozės koreguoti nereikia, kai sofosbuviras ir darunaviras vartojami kartu.
ŽIV ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI: INTEGRAZĖS INHIBITORIAI		
Raltegraviras ^f (400 mg du kartus per parą)	<p><i>Raltegraviras</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p><i>Sofosbuviras</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) C_{min} (DN)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99, 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08) C_{min} (DN)</p>	Sofosbuviro ar raltegraviro dozės koreguoti nereikia, kai sofosbuviras ir raltegraviras vartojami kartu.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį	Poveikis vaistų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b} vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Vartojimo kartu su Sovaldi rekomendacija
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Norgestimatas/etinilestradiolis	<p><i>Norgestrominas</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93, 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92, 1,20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgestrelis</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98, 1,44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Etinilestradiolis</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96, 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93, 1,25) C_{min} (NA)</p>	Norgestimato/etinilestradiolio dozės koreguoti nereikia, kai sofosbuviras ir norgestimatas/etinilestradiolis vartojami kartu.

DN = duomenų nėra/nereikia.

a. Kartu vartojamų preparatų, kurie vartojami kartu su sofosbuviru arba be jo, farmakokinetikos vidutinis santykis (90 % PI) ir sofosbuviro bei GS-331007, kurie vartojami kartu su kitais vaistiniais preparatais arba atskirai, farmakokinetikos vidutinis santykis. Jokio poveikio = 1,00.

b. Visi sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais.

c. Palyginimas pagal istorinę kontrolę.

d. Vartojamas kaip Atripla.

e. Bioekvivalentiškumo riba 80 %-125 %.

f. Ekvivalentiškumo riba 70 %-143 %.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija vyrams ir moterims

Kai Sovaldi vartojamas kartu su ribavirinu arba peginterferonu alfa (ir) ribavirinu, pacientėms ir pacientų partnerėms reikia būti ypač atsargioms, kad išvengtų nėštumo. Reikšmingas teratogeninis ir (arba) embriocidinis poveikis buvo stebimas visų rūšių gyvūnams, kuriems buvo duodamas ribavirinas (žr. 4.4 skyrių). Vaisingo amžiaus moterys ar jų partneriai privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą visą gydymo laikotarpį ir tam tikrą laiką po gydymo, kaip rekomenduojama ribavirino preparato charakteristikų santraukoje. Daugiau informacijos rasite ribavirino preparato charakteristikų santraukoje.

Nėštumas

Duomenų apie sofosbuviro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių).

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Žiurkėms ir triušiams duodant didžiausias tirtas dozes, poveikio vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Tačiau visiškai įvertinti sofosbuviro ekspozicijos ribas žiurkėms, lyginant su ekspozicija žmogui skiriant rekomenduojamą klinikinę dozę, nepavyko (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Sovaldi geriau nevartoti.

Tačiau jeigu kartu su sofosbuviru vartojamas ribavirinas, taikomos ribavirino vartojimo nėštumo metu kontraindikacijos (taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santrauką).

Žindymas

Nežinoma, ar sofosbuviras ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad metabolitai išsiskiria į pieną (daugiau žr. 5.3 skyriuje).

Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti. Todėl Sovaldi neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie Sovaldi poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sovaldi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientus reikia informuoti apie tai, kad gydant sofosbuviro deriniu su peginterferonu alfa ir ribavirinu buvo pastebėtas nuovargis ir dėmesio sutrikimai, galvos svaigimas ir neryškus matymas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Suaugusiųjų saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistą pacientams, vartojantiems sofosbuvirą kartu su ribavirinu arba peginterferono alfa ir ribavirino deriniu, iš esmės buvo tokios pačios, kaip ir vartojant ribaviriną kartu su peginterferonu alfa, o tikėtinos nepageidaujamos reakcijos į vaistą nepadažnėjo ir nepasunkėjo.

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas grindžiamas bendrais duomenimis, gautais iš penkių 3 fazės klinikinių tyrimų (kontroliuojamų ir nekontroliuojamų).

Pacientų, kurie visam laikui nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų, dalis: 1,4 % pacientų, vartojusių placebo, 0,5 % pacientų, vartojusių sofosbuvirą + ribaviriną 12 savaičių, 0 % pacientų, vartojusių sofosbuvirą + ribaviriną 16 savaičių, 11,1 % pacientų, vartojusių peginterferoną alfa + ribaviriną 24 savaites ir 2,4 % pacientų, vartojusių sofosbuvirą + peginterferoną alfa + ribaviriną 12 savaičių.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Sovaldi daugiausiai buvo tiriamas vartojant kartu su ribavirinu, su peginterferonu alfa arba atskirai. Šiame kontekste sofosbuvirui specifinių nepageidaujamų reakcijų į vaistą nebuvo nustatyta. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pasireiškusios pacientams, vartojusiems sofosbuvirą ir ribaviriną ar sofosbuvirą, ribaviriną ir peginterferoną alfa, buvo nuovargis, galvos skausmas, pykinimas ir nemiga.

Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo nustatytos vartojant sofosbuvirą kartu su ribavirinu arba su peginterferono alfa ir ribavirino deriniu (6 lentelė). Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal organizmo organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1 iš 10), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) arba labai retas ($< 1/10\ 000$).

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pasireiškusios sofosbuvirą vartojant kartu su ribavirinu arba peginterferono alfa ir ribavirino deriniu

Dažnis	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infekcijos ir infestacijos:</i>		
Dažnas	nazofaringitas	
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:</i>		
Labai dažnas	sumažėjęs hemoglobino kiekis	anemija, neutropenija, sumažėjęs limfocitų skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius
Dažnas	anemija	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:</i>		
Labai dažnas		sumažėjęs apetitas
Dažnas		sumažėjęs svoris

Dažnis	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Psichikos sutrikimai</i>		
Labai dažnas	nemiga	nemiga
Dažnas	depresija	depresija, nerimas, susijaudinimas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		
Labai dažnas	galvos skausmas	galvos svaigimas, galvos skausmas
Dažnas	dėmesio sutrikimas	migrena, atminties sutrikimas, dėmesio sutrikimas
<i>Akių sutrikimai</i>		
Dažnas		neryškus matymas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
Labai dažnas		dusulys, kosulys
Dažnas	dusulys, dusulys fizinio krūvio metu, kosulys	dusulys fizinio krūvio metu
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		
Labai dažnas	pykinimas	viduriavimas, pykinimas, vėmimas
Dažnas	nemalonus pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, dispepsija	vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, gastroezofaginis refluksas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai:</i>		
Labai dažnas	padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		
Labai dažnas		bėrimas, niežulys
Dažnas	alopecija, sausa oda, niežulys	alopecija, sausa oda
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>		
Labai dažnas		artralgija, mialgija
Dažnas	šarnarių skausmas, nugaros skausmas, raumenų spazmai, raumenų skausmas	nugaros skausmas, raumenų spazmai
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		
Labai dažnas	nuovargis, dirglumas	šaltkrėtis, nuovargis, į gripą panaši liga, irzlumas, skausmas, karščiavimas
Dažnas	karščiavimas, astenija	krūtinės skausmas, astenija

a. SOF = sofosbuviras; b. RBV = ribavirinas; c. PEG = peginterferonas alfa.

Kitos specialios populiacijos

ŽIV/HCV koinfekcija

ŽIV/HCV koinfekuotiems suaugusiems pacientams sofosbuviro ir ribavirino saugumo duomenys buvo panašūs į tuos, kurie buvo pastebėti sofosbuviro ir ribavirinu gydant HCV monoinfekuotus pacientus 3 fazės klinikinių tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, laukiantys kepenų transplantacijos

HCV infekuotiems suaugusiems pacientams iki kepenų transplantacijos sofosbuviro ir ribavirino saugumo duomenys buvo panašūs į tuos, kurie buvo pastebėti sofosbuviro ir ribavirinu gydant pacientus 3 fazės klinikinių tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių).

Kepenų recipientai

Suaugusiems kepenų recipientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, sofosbuviro ir ribavirino saugumo duomenys buvo panašūs į tuos, kurie buvo pastebėti sofosbuviro ir ribavirinu gydant pacientus 3 fazės klinikinių tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių). Atliekant tyrimą 0126, gydymo metu labai dažnai sumažėjo hemoglobino koncentracija: 32,5 % (13 iš 40 pacientų) hemoglobino koncentracija sumažėjo iki < 10 g/dl, o 1 iš jų taip pat sumažėjo iki < 8,5 g/dl. Aštuoni pacientai (20 %) buvo gydomi epoetinu ir (arba) kraujo preparatais. 5 pacientams (12,5 %) tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimas buvo nutrauktas, koreguojamas arba laikinai sustabdytas dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių.

Vaikų populiacija

Sovaldi saugumas ir veiksmingumas paaugliams nuo 12 iki < 18 metų įvertintas pagal 2 fazės atvirojo klinikinio tyrimo duomenis, gautus iš 50 pacientų, kurie tyrime vartojo Sovaldi ir ribaviriną 12 savaičių (2 genotipo pacientai) ir 24 savaites (3 genotipo pacientai). Stebėtos nepageidaujamos reakcijos iš esmės buvo tokios pačios, kaip ir stebėtosios atliekant Sovaldi su ribavirinu klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo suaugusieji (žr. 6 lentelę).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Širdies ritmo sutrikimai

Sunkios bradikardijos ir širdies blokados atveju nustatyta sofosbuvirą vartojant derinyje su kitu TVAV (įskaitant daklatasvirą, simeprevirą ir ledipasvirą) ir tuo pat metu vartojant amjodarono ir (arba) kitų širdies ritmą lėtinančių vaistų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia dokumentuota sofosbuviro dozė buvo vienkartinė supraterapinė 1 200 mg dozė, skirta 59 sveikiems tiriamiesiems. Šio tyrimo metu vartojant tokią dozę nepageidaujamas poveikis nebuvo pastebėtas, o nepageidaujamos reakcijos pagal dažnį ir sunkumą buvo panašios į tas, kurios buvo stebimos placebo ir sofosbuviro 400 mg gydymo grupėse. Didesnių dozių poveikis yra nežinomas.

Specifinio priešnuodžio perdozavus Sovaldi nėra. Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio požymių. Sovaldi perdozavimo gydymą sudaro bendrosios palaikomosios priemonės, įskaitant gyvybinių požymių ir paciento klinikinės būklės stebėseną. Hemodializės būdu galima veiksmingai pašalinti (53 % kraujo išvalymo koeficientas) vyraujančią cirkuliuojančią metabolitą GS-331007. 4 valandų hemodializės seanso metu buvo pašalinta maždaug 18 % pavartotos dozės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – tiesiogiai virusą veikiantys preparatai, ATC kodas – J05AX15.

Veikimo mechanizmas

Sofosbuviras yra visų genotipų HCV NS5B nuo RNR priklausomos RNR polimerazės, atsakingos už viruso replikaciją, inhibitorius. Sofosbuviras yra nukleotidų provaistas, ląstelės viduje metabolizuojamas į farmakologiškai aktyvų uridino analogą trifosfatą (GS-461203), kuris gali būti įtraukiamas į HCV RNR vykstant NS5B polimerazei ir veikia kaip grandinės terminatorius. Biocheminio tyrimo metu GS-461203 slopino 1b, 2a, 3a ir 4a genotipo HCV rekombinantinės NS5B polimerazės aktyvumą, kai 50 % slopinimo koncentracijos (IC_{50}) vertė svyravo nuo 0,7 iki 2,6 μM . GS-461203 (aktyvus sofosbuviro metabolitas) nėra nei žmogaus DNR ar RNR polimerazių inhibitorius, nei mitochondrijų RNR polimerazės inhibitorius.

Antivirusinis aktyvumas

HCV replikono tyrimo metu sofosbuviro veiksmingos koncentracijos (EC_{50}) vertės prieš 1a, 1b, 2a, 3a ir 4a genotipo viso ilgio replikonus buvo atitinkamai 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 ir 0,04 μM , o sofosbuviro EC_{50} vertės prieš chimerinius 1b replikonus, koduojančius NS5B nuo 2b, 5a ar 6a genotipo, buvo nuo 0,014 iki 0,015 μM . Sofosbuviro vidutinis \pm SN EC_{50} prieš chimerinius replikonus, koduojančius NS5B sekas iš klinikinių izoliatų, buvo $0,068 \pm 0,024 \mu M$ 1a genotipui ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu M$ 1b genotipui ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu M$ 2 genotipui ($n = 15$) ir $0,085 \pm 0,034 \mu M$ 3a genotipui ($n = 106$). Šių tyrimų metu sofosbuviro antivirusinis aktyvumas prieš retesnius 4, 5 ir 6 genotipus *in vitro* buvo panašus kaip 1, 2 ir 3 genotipų.

40 % žmogaus serumo buvimas neturėjo įtakos sofosbuviro aktyvumui prieš HCV.

Atsparumas

Ląstelių kultūroje

Ląstelių kultūroje buvo atrinkti įvairių genotipų, įskaitant 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ir 6a, HCV replikonai, kurių jautrumas sofosbuvirui yra sumažėjęs. Sumažėjęs jautrumas sofosbuvirui buvo susijęs su pirminiu NS5B pakeitimu S282T visuose tirtuose replikono genotipuose. S282T pakeitimo 8 genotipų replikonuose įterpimo mutagenėzė sumažino jautrumą sofosbuvirui nuo 2 iki 18 kartų bei sumažino viruso replikacijos pajėgumą nuo 89 % iki 99 %, palyginti su atitinkamais laukinio tipo virusais. Biocheminių tyrimų metu rekombinantinė NS5B polimerazė, gauta iš 1b, 2a, 3a ir 4a genotipų, išreiškianti S282T pakeitimą, parodė sumažintą jautrumą GS-461203, palyginti su atitinkamais laukinio tipo virusais.

Suaugusiųjų klinikinėse tyrimuose

Sukauptosios analizės duomenimis, 226 iš 991 pacientų, vartojusių sofosbuvirą 3 fazės tyrimų metu, buvo tinkami atsparumo analizei pagal virusologinio neveiksmingumo ar ankstyvo tiriamojo vaisto nutraukimo duomenis bei HCV RNR > 1 000 TV/ml rezultatus. Nuo tyrimo pradžios NS5B sekos buvo nustatytos 225 iš 226 pacientų, iš kurių 221 pacientui buvo gauti giliųjų sekoskaitų duomenys (1 % analizės ribos). S282T pakeitimas, susijęs su atsparumu sofosbuvirui, neaptiktas giliosios sekoskaitos arba populiacijos sekoskaitos metodu. 2 fazės tyrimo metu S282T pakeitimas NS5B buvo aptiktas vienam pacientui, kuriam buvo taikoma monoterapija Sovaldi. Pradinio įvertinimo metu šiam pacientui nustatytas < 1 % HCV S282T, o praėjus 4 savaitėms po gydymo – S282T (> 99 %), dėl to 13,5 karto pakito sofosbuviro EC₅₀ ir sumažėjo viruso replikacijos geba. Per kitas 8 savaites S282T pakeitimas vėl tapo laukinio tipo, praėjus 12 savaitių po gydymo giliosios sekoskaitos metodu jo nebeaptikta.

3 fazės klinikinėse tyrimų metu mėginiuose, paimtuose iš daugelio po gydymo atkritusių 3 genotipo HCV infekuotų pacientų, nustatyti du NS5B pakeitimai: L159F ir V321A. Tiriamųjų izoliatų fenotipinio jautrumo sofosbuviro ar ribavirinui pokyčių šiuose pakeitimuose nenustatyta. Taip pat tiriamajam, kuriam nustatytas dalinis atsakas į gydymą, gydymo metu prieš transplantaciją giliosios sekoskaitos metodu aptikti S282R ir L320F pakeitimai. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

Prieš pradėdamas gydymą nustatyto HCV polimorfizmo poveikis gydymo rezultatams

Suaugusiųjų populiacija

Prieš pradėdamas gydymą, 1 292 pacientams, dalyvaujantiems 3 fazės tyrimuose, NS5B sekos buvo nustatytos populiacijos sekoskaitos metodu, o S282T pakeitimas nebuvo aptiktas nei vienam tiriamajam pagal turimas sekas iki gydymo. Analizuojant prieš pradėdamas gydymą nustatyto HCV polimorfizmo poveikį gydymo rezultatams, statistiškai reikšmingas ryšys tarp bet kokio HCV NS5B varianto buvimo prieš pradėdamas gydymą ir gydymo rezultatų nebuvo pastebėtas.

Vaikų populiacija

Prieš pradėdamas gydymą NS5B sekos buvo nustatytos 47 pacientams, dalyvaujantiems 2 fazės tyrime. Vienam pacientui iš jų aptiktas NS5B RAV pakeitimas (F289L). Šis pacientas pasiekė SVA12.

Kryžminis atsparumas

HCV replikonai, išreiškiantys su atsparumu sofosbuvirui susijusį S282T pakeitimą, buvo visiškai jautrūs kitų klasių preparatams, veikiantiems prieš HCV. Sofosbuviro išsaugotas aktyvumas prieš NS5B pakeitimus L159F ir L320F yra susijęs su atsparumu kitiems nukleozidų inhibitoriams. Sofosbuviras buvo visiškai aktyvus prieš pakeitimus, susijusius su atsparumu kitiems tiesiogiai veikiantiems priešvirusiniams vaistams, kurių veikimo mechanizmas yra skirtingas, tokiems kaip NS5B ne nukleozidų inhibitoriai, NS3 proteazės inhibitoriai ir NS5A inhibitoriai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Sofosbuviro veiksmingumas buvo vertinamas penkių 3 fazės tyrimų metu, kuriuose iš viso dalyvavo 1568 suaugę pacientai, sergantys 1-6 genotipo lėtiniu hepatitu C. Viename tyrime dalyvavo anksčiau negydyti pacientai, sergantys 1, 4, 5 ar 6 genotipo lėtiniu hepatitu C, kurie tyrimo metu kartu vartojo peginterferono alfa 2a ir ribavirino derinį. Kituose keturiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, sergantys 2 ar 3 genotipo lėtiniu hepatitu C, kurie kartu vartojo ribaviriną: viename tyrime dalyvavo anksčiau negydyti pacientai, antrame – pacientai, kurie netoleruoja interferono, kuriems gydymas interferonu

yra netinkamas arba nenori juo gydytis, trečiame – pacientai, kuriems anksčiau buvo taikomas gydymo deriniais su interferono preparatais režimas, ir ketvirtame – visi pacientai, nepriklausomai nuo ankstesnio gydymo ar gebėjimo priimti gydymą interferonu. Šiuose tyrimuose dalyvaujantys pacientai sirgo kompensuota kepenų liga, įskaitant kepenų cirozę. Vartojama sofosbuviro dozė buvo 400 mg kartą per parą. Ribavirino dozė buvo skiriama pagal svorį 1 000–1 200 mg per parą, paros dozė dalijant į dvi dalis, o peginterferono alfa 2a dozė (jei taikytina) buvo 180 µg per savaitę. Kiekvieno tyrimo metu gydymo trukmė buvo fiksuota ir nepriklausė nuo pacientų HCV RNR lygio (algoritmas nesant atsako).

Klinikinių tyrimų metu HCV RNR vertės plazmoje buvo matuojamos naudojant *COBAS TaqMan* HCV testą (2.0 versiją), skirtą naudoti su „*High Pure System*“. Tyrimų metu mažiausia kiekybinio nustatymo riba (LLOQ) buvo 25 TV/ml. Pagrindinė vertinamoji baigtis, nustatanti HCV gydymo veiksmingumą visų tyrimų metu, buvo stabilus virusinis atsakas (SVA), kuris buvo apibrėžiamas taip: HCV RNR vertė yra mažesnė už LLOQ praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos (SVA12).

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys 1, 4, 5 ir 6 genotipo lėtiniu hepatitu C Anksčiau negydyti suaugę pacientai - NEUTRINO (110 tyrimas)

NEUTRINO buvo atviras, vienos šakos tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 savaičių trukmės gydymas sofosbuviru kartu su peginterferonu alfa 2a ir ribavirinu anksčiau negydytiems pacientams, infekuotiems 1, 4, 5 ar 6 genotipo HCV.

Gydytų pacientų (n = 327) vidutinis amžius buvo 54 metai (ribos: nuo 19 iki 70); 64 % pacientų buvo vyrai; 79 % buvo baltaodžiai; 17 % – juodaodžiai; 14 % – ispanų arba Lotynų Amerikos kilmės; vidutinis kūno masės indeksas buvo 29 kg/m² (ribos: nuo 18 iki 56 kg/m²); 78 % prieš pradėdami gydymą HCV RNR buvo daugiau nei 6 log₁₀ TV/ml; 17 % sirgo kepenų ciroze; 89 % buvo infekuoti 1 genotipo HCV ir 11 % – 4, 5 ar 6 genotipo HCV. 7 lentelėje pateikiamas gydymo grupės sofosbuviras + peginterferonas alfa + ribavirinas atsako dažnis.

7 lentelė. Atsako dažnis NEUTRINO tyrimo metu

	SOF + PEG + RBV 12 savaičių (n = 327)
Bendras SVA12	91 % (296 iš 327)
Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA12, rezultatai	
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0 iš 327
Atkrytis ^a	9 % (28 iš 326)
Kiti ^b	1 % (3 iš 327)

a. Atkryčio denominatorius yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

b. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA12 ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

Atsako dažnis pasirinktuose pogrupiuose pateikiamas 8 lentelėje.

8 lentelė. SVA12 dažnis pasirinktuose pogrupiuose NEUTRINO tyrimo metu

	SOF + PEG + RBV 12 savaičių (n = 327)
Genotipas	
1 genotipas	90 % (262 iš 292)
4, 5 ar 6 genotipas	97 % (34 iš 35)
Kepenų cirozė	
Ne	93 % (253 iš 273)
Taip	80 % (43 iš 54)
Rasė	
Juodoji	87 % (47 iš 54)
Ne juodoji	91 % (249 iš 273)

SVA12 dažnis buvo didelis ir panašus pacientams, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo nustatytas IL28B C/C alelis [94 iš 95 (99 %)] ir ne C/C (C/T arba T/T) alelis [202 iš 232 (87 %)].

27 iš 28 pacientų, infekuotų 4 genotipo HCV, pasiekė SVA12. Šio tyrimo metu vienas tiriamasis, infekuotas 5 genotipo HCV infekcija, ir 6 pacientai, infekuoti 6 genotipo HCV infekcija, pasiekė SVA12.

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys 2 ir 3 genotipo lėtiniu hepatitu C Anksčiau negydyti suaugusieji – FISSION (I231 tyrimas)

FISSION buvo atsitiktinių imčių, atviras, aktyviai kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 savaičių trukmės gydymas sofosbuviru ir ribavirinu ir lyginamas su 24 savaičių trukmės gydymu sofosbuviru kartu su peginterferonu alfa 2a ir ribavirinu anksčiau negydytiems pacientams, infekuotiems 2 ar 3 genotipo HCV infekcija. Ribavirino dozės, naudojamos sofosbuviro + ribavirino ir peginterferono alfa 2a + ribavirino šakose, atitinkamai buvo 1 000-1 200 mg per parą priklausomai nuo svorio ir 800 mg per parą nepriklausomai nuo svorio. Pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1 ir suskirstyti pagal kepenų cirozę (su plg. be), HCV genotipą (2 plg. 3) ir pradinį HCV RNR lygį ($< 6 \log_{10}$ TV/ml plg. $\geq 6 \log_{10}$ TV/ml). Pacientai, infekuoti 2 arba 3 genotipo HCV, buvo įtraukti į tyrimą apytiksliai santykiu 1:3.

Gydytų pacientų (n = 499) vidutinis amžius buvo 50 metų (ribos: nuo 19 iki 77); 66 % pacientų buvo vyrai; 87 % buvo baltaodžiai; 3 % – juodaodžiai; 14 % – ispanų arba Lotynų Amerikos kilmės; vidutinis kūno masės indeksas buvo 28 kg/m² (ribos: nuo 17 iki 52 kg/m²); 57 % prieš pradėdant gydymą HCV RNR buvo daugiau nei 6 log₁₀ TV/ml; 20 % sirgo kepenų ciroze; 72 % buvo infekuoti 3 genotipo HCV. 9 lentelėje pateikiamas gydymo grupės sofosbuviras + ribavirinas ir peginterferonas alfa + ribavirinas atsako dažnis.

9 lentelė. Atsako dažnis FISSION tyrimo metu

	SOF + RBV 12 savaičių (n = 256)^a	PEG + RBV 24 savaitės (n = 243)
Bendras SVA12	67 % (171 iš 256)	67 % (162 iš 243)
2 genotipas	95 % (69 iš 73)	78 % (52 iš 67)
3 genotipas	56 % (102 iš 183)	63 % (110 iš 176)
Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA12, rezultatai		
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	< 1 % (1 iš 256)	7 % (18 iš 243)
Atkrytis ^b	30 % (76 iš 252)	21 % (46 iš 217)
Kiti ^c	3 % (8 iš 256)	7 % (17 iš 243)

a. Į veiksmingumo analizę įtraukti 3 pacientai, kuriems nustatyta 2/1 genotipo rekombinantinio HCV infekcija.

b. Atkryčio denominatorius yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

c. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA12 ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

Bendras SVA12 skirtumas tarp gydymo grupių sofosbuviras + ribavirinas ir peginterferonas alfa + ribavirinas buvo 0,3 % (95 % pasikliautinis intervalas: nuo -7,5 % iki 8,0 %) ir tyrimas atitiko anksčiau nustatytą mažesnio veiksmingumo nebuvimo kriterijų.

Pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą sirgo kepenų ciroze, atsako dažnis pagal HCV genotipą pateikiamas 10 lentelėje.

10 lentelė. SVA12 dažnis pagal kepenų cirozę ir genotipą FISSION tyrimo metu

	2 genotipas		3 genotipas	
	SOF + RBV 12 savaičių (n = 73) ^a	PEG + RBV 24 savaitės (n = 67)	SOF + RBV 12 savaičių (n = 183)	PEG + RBV 24 savaitės (n = 176)
Kepenų cirozė				
Ne	97 % (59 iš 61)	81 % (44 iš 54)	61 % (89 iš 145)	71 % (99 iš 139)
Taip	83 % (10 iš 12)	62 % (8 iš 13)	34 % (13 iš 38)	30 % (11 iš 37)

a. Į veiksmingumo analizę įtraukti 3 pacientai, kuriems nustatyta 2/1 genotipo rekombinantinio HCV infekcija.

Suaugusieji pacientai, kurie netoleruoja interferono, kuriems gydymas interferonu yra netinkamas arba nenori juo gydytis – POSITRON (107 tyrimas)

POSITRON buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 savaičių trukmės gydymas sofosbuviru ir ribavirinu (n = 207) ir lyginamas su placebo (n = 71) pacientams, kurie netoleruoja interferono, kuriems gydymas interferonu yra netinkamas arba nenori juo gydytis. Pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 3:1 ir suskirstyti pagal kepenų cirozę (su plg. be).

Gydytų pacientų (n = 278) vidutinis amžius buvo 54 metai (ribos: nuo 21 iki 75); 54 % pacientų buvo vyrai; 91 % buvo baltaodžiai; 5 % - juodaodžiai; 11 % - ispanų arba Lotynų Amerikos kilmės; vidutinis kūno masės indeksas buvo 28 kg/m² (ribos: nuo 18 iki 53 kg/m²); 70 % prieš pradėdant gydymą HCV RNR buvo daugiau nei 6 log₁₀ TV/ml; 16 % sirgo kepenų ciroze; 49 % buvo infekuoti 3 genotipo HCV. Pacientų santykis, kurie netoleravo interferono, kuriems gydymas interferonu buvo netinkamas arba nenorėjo juo gydytis, atitinkamai buvo 9 %, 44 % ir 47 %. Dauguma pacientų anksčiau nebuvo gydyti nuo HCV (81,3 %). 11 lentelėje pateikiamas gydymo grupės sofosbuviras + ribavirinas ir placebo atsako dažnis.

11 lentelė. Atsako dažnis POSITRON tyrimo metu

	SOF+RBV 12 savaičių (n = 207)	Placebas 12 savaičių (n = 71)
Bendras SVA12	78 % (161 iš 207)	0 iš 71
2 genotipas	93 % (101 iš 109)	0 iš 34
3 genotipas	61 % (60 iš 98)	0 iš 37
Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA12, rezultatai		
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0 iš 207	97 % (69 iš 71)
Atkrytis ^a	20 % (42 iš 205)	0 iš 0
Kiti ^b	2 % (4 iš 207)	3 % (2 iš 71)

a. Atkryčio denominatorius yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

b. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA12 ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

SVA12 dažnis sofosbuviras + ribavirinas gydymo grupėje buvo statistiškai reikšmingas, palyginti su placebo (p < 0,001).

12 lentelėje pateikiama kepenų cirozės ir interferono klasifikavimo pogrupių analizė pagal genotipą.

12 lentelė. SVA12 dažnis pasirinktuose pogrupiuose pagal genotipą POSITRON tyrimo metu

	SOF + RBV 12 savaitių	
	2 genotipas (n = 109)	3 genotipas (n = 98)
Kepenų cirozė		
Ne	92 % (85 iš 92)	68 % (57 iš 84)
Taip	94 % (16 iš 17)	21 % (3 iš 14)
Interferono klasifikacija		
Netoleruojamas	88 % (36 iš 41)	70 % (33 iš 47)
Netinkamas	100 % (9 iš 9)	50 % (4 iš 8)
Nenorimas	95 % (56 iš 59)	53 % (23 iš 43)

Anksčiau gydyti suaugusieji – FUSION (108 tyrimas)

FUSION buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas 12 arba 16 savaitių trukmės gydymas sofosbuviru ir ribavirinu pacientams, kurie nepasiekė SVA anksčiau gydant deriniais su interferono preparatais (pacientai, kuriems pasireiškė atkrytis arba atsako nebuvo). Pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1 ir suskirstyti pagal kepenų cirozę (su arba be) ir HCV genotipą (2 arba 3).

Gydytų pacientų (n = 201) vidutinis amžius buvo 56 metai (ribos: nuo 24 iki 70); 70 % pacientų buvo vyrai; 87 % buvo baltaodžiai, 3 % - juodaodžiai; 9 % - ispanų arba Lotynų Amerikos kilmės; vidutinis kūno masės indeksas buvo 29 kg/m² (ribos: nuo 19 iki 44 kg/m²); 73 % prieš pradėdant gydymą HCV RNR buvo daugiau nei 6 log₁₀ TV/ml; 34 % sirgo kepenų ciroze; 63 % buvo infekuoti 3 genotipo HCV, 75 % anksčiau pasireiškė atkrytis. 13 lentelėje pateikiamas gydymo grupės sofosbuviras + ribavirinas atsako dažnis 12 ir 16 savaitę.

13 lentelė. Atsako dažnis FUSION tyrimo metu

	SOF + RBV 12 savaitių (n = 103) ^a	SOF + RBV 16 savaitių (n = 98) ^a
Bendras SVA12	50 % (51 iš 103)	71 % (70 iš 98)
2 genotipas	82 % (32 iš 39)	89 % (31 iš 35)
3 genotipas	30 % (19 iš 64)	62 % (39 iš 63)
Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA12, rezultatai		
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0 iš 103	0 iš 98
Atkrytis ^b	48 % (49 iš 103)	29 % (28 iš 98)
Kiti ^c	3 % (3 iš 103)	0 iš 98

a. Į veiksmingumo analizę įtraukti 6 pacientai, kuriems nustatyta 2/1 genotipo rekombinantinio HCV infekcija.

b. Atkryčio denominatorius yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

c. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA12 ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

14 lentelėje pateikiama kepenų cirozės ir atsako į ankstesnę HCV gydymą pogrupių analizė pagal genotipą.

14 lentelė. SVA12 dažnis pasirinktuose pogrupiuose pagal genotipą FUSION tyrimo metu

	2 genotipas		3 genotipas	
	SOF + RBV 12 savaitių (n = 39)	SOF + RBV 16 savaitių (n = 35)	SOF + RBV 12 savaitių (n = 64)	SOF + RBV 16 savaitių (n = 63)
Kepenų cirozė				
Ne	90 % (26 iš 29)	92 % (24 iš 26)	37 % (14 iš 38)	63 % (25 iš 40)
Taip	60 % (6 iš 10)	78 % (7 iš 9)	19 % (5 iš 26)	61 % (14 iš 23)
Atsakas į ankstesnį HCV gydymą				
Pacientai, kuriems pasireiškė atkrytis	86 % (25 iš 29)	89 % (24 iš 27)	31 % (15 iš 49)	65 % (30 iš 46)
Pacientai, kuriems atsako nebuvo	70 % (7 iš 10)	88 % (7 iš 8)	27 % (4 iš 15)	53 % (9 iš 17)

Anksčiau negydyti ir anksčiau gydyti suaugusieji – VALENCE (tyrimas 133)

VALENCE – 3 fazės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas sofosbuviro vartojimas kartu su pagal svorį skiriamu ribavirinu 2 ar 3 genotipo HCV infekcijai gydyti anksčiau negydytiems pacientams arba pacientams, kurie nepasiekė SVA anksčiau gydant deriniais su interferono preparatais, įskaitant pacientus, sergančius kompensuota kepenų ciroze. Šio tyrimo metu buvo tiesiogiai lyginamas sofosbuviro ir ribavirino derinio bei placebo vartojimas 12 savaitių. Tačiau remiantis gaunamais duomenimis, tyrimas nebebuvo aklas ir visi 2 genotipo HCV infekuoti pacientai toliau vartojo sofosbuvirą ir ribaviriną 12 savaitių, o 3 genotipo HCV infekuotų pacientų gydymas buvo pratęstas iki 24 savaitių. Šio pakeitimo metu vienuolikos 3 genotipo HCV infekuotų pacientų 12 savaitių gydymas sofosbuviru ir ribavirinu jau buvo baigtas.

Gydytų pacientų (n = 419) vidutinis amžius buvo 51 metai (ribos: nuo 19 iki 74), 60 % pacientų buvo vyrai, vidutinis kūno masės indeksas buvo 25 kg/m² (ribos: nuo 17 iki 44 kg/m²); vidutinis HCV RNR pradant gydymą buvo 6,4 log₁₀ TV/ml; 21 % sirgo kepenų ciroze; 78 % buvo infekuoti 3 genotipo HCV; 65 % anksčiau pasireiškė atkrytis. 15 lentelėje pateikiamas gydymo grupės sofosbuviras + ribavirinas atsako dažnis 12 ir 24 savaitę.

Placebo vartotojai į lenteles neįtraukti, ne nė vienas nepasiekė SVA12.

15 lentelė. Atsako dažnis VALENCE tyrimo metu

	2 genotipas, SOF+RBV 12 savaitių (n = 73)	3 genotipas, SOF+RBV 12 savaitių (n = 11)	3 genotipas, SOF+RBV 24 savaitės (n = 250)
Bendras SVA12	93 % (68 iš 73)	27 % (3 iš 11)	84 % (210 iš 250)
Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA12, rezultatai			
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0 % (0 iš 73)	0 % (0 iš 11)	0.4 % (1 iš 250)
Atkrytis ^a	7 % (5 iš 73)	55 % (6 iš 11)	14 % (34 iš 249)
Kita ^b	0 % (0 iš 73)	18 % (2 iš 11)	2 % (5 iš 250)

a. Atkryčio denominatorius yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

b. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA12 ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

16 lentelėje pateikiama kepenų cirozės ir ankstesnio HCV gydymo ekspozicijos pogrupių analizė pagal genotipą.

16 lentelė. SVA12 dažnis pasirinktuose pogrupiuose pagal genotipą VALENCE tyrimo metu

	2 genotipas, SOF+RBV 12 savaitių (n = 73)	3 genotipas, SOF+RBV 24 savaitės (n = 250)
Anksčiau negydyti	97 % (31 iš 32)	93 % (98 iš 105)
Neserga kepenų ciroze	97 % (29 iš 30)	93 % (86 iš 92)
Serga kepenų ciroze	100 % (2 iš 2)	92 % (12 iš 13)
Anksčiau gydyti	90 % (37 iš 41)	77 % (112 iš 145)
Neserga kepenų ciroze	91 % (30 iš 33)	85 % (85 iš 100)
Serga kepenų ciroze	88 % (7 iš 8)	60 % (27 iš 45)

SVA12 atitikimas SVA24

Atitikimas tarp SVA12 ir SVA24 (SVA praėjus 24 savaitėms po gydymo pabaigos) po gydymo sofosbuviro ir ribavirino deriniu arba ribavirino ir pegilinto interferono deriniu rodo teigiamą prognostinę vertę 99 % ir neigiamą prognostinę vertę 99 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas specialioms populiacijoms*HCV/ŽIV koinfekuoti suaugusieji pacientai – PHOTON-1 (tyrimas 123)*

Sofosbuviras buvo tiriamas atviraime klinikiniam tyrimo, kurio metu buvo vertinamas 12 arba 24 savaitių trukmės gydymo sofosbuviru ir ribavirinu saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems 1, 2 arba 3 genotipo lėtiniu hepatitu C ir koinfekuotiems ŽIV-1. 2 ir 3 genotipo infekcija infekuoti pacientai buvo anksčiau negydyti arba gydyti, tuo tarpu 1 genotipo infekcija infekuoti pacientai buvo anksčiau negydyti. Anksčiau negydytų 2 ar 3 genotipo HCV infekcija sergančių pacientų gydymas truko 12 savaitių, anksčiau gydytų 3 genotipo HCV infekcija sergančių pacientų ir 1 genotipo HCV infekcija sergančių pacientų – 24 savaites. Pacientai vartojo 400 mg sofosbuviro ir priklausomai nuo svorio ribaviriną (pacientai, kurių svoris < 75 kg, vartojo 1 000 mg arba pacientai, kurių svoris ≥ 75 kg – 1 200 mg). Pacientai nebuvo gydomi antivirusiniais preparatais ir jų CD4+ ląstelių skaičius buvo > 500 ląstelių/mm³ arba jiems pasireiškė ŽIV-1 supresija ir CD4+ ląstelių skaičius buvo > 200 ląstelių/mm³. Įtraukimo į gydymą metu 95 % pacientų buvo gydomi antivirusiniais preparatais. Preliminarūs SVA12 duomenys turimi apie 210 pacientų.

17 lentelėje pateikiamas atsako dažnis pagal genotipą ir ankstesnio HCV gydymo ekspozicija.

17 lentelė. Atsako dažnis PHOTON-1 tyrimo metu

	2/3 genotipas, anksčiau negydyti, SOF+RBV 12 savaitių (n = 68)	2/3 genotipas, anksčiau gydyti, SOF+RBV 24 savaitės (n = 28)	1 genotipas, anksčiau negydyti, SOF+RBV 24 savaitės (n = 114)
Bendras SVA12	75 % (51 iš 68)	93 % (26 iš 28)	76 % (87 iš 114)
Pacientų, kuriems nepasireiškė SVA12, rezultatai			
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	1 % (1 iš 68)	0 iš 28	1 % (1 iš 114)
Atkrytis ^a	18 % (12 iš 67)	7 % (2 iš 28)	22 % (25 iš 113)
Kita ^b	6 % (4 iš 68)	0 iš 28	1 % (1 iš 114)

a. Atkryčio denominatorius yra skaičius pacientų, kuriems gydymo eigoje paskutinio įvertinimo metu HCV RNR < LLOQ.

b. Kitiems priklauso pacientai, kurie nepasiekė SVA12 ir neatitiko virusologinio neveiksmingumo kriterijų (pvz., nebuvo toliau stebimi).

18 lentelėje pateikiama kepenų cirozės pogrupių analizė pagal genotipą.

18 lentelė. SVA12 dažnis pasirinktuose pogrupiuose pagal genotipą PHOTON-1 tyrimo metu

	2 genotipo HCV		3 genotipo HCV	
	SOF+RBV 12 savaitių AN (n = 26)	SOF+RBV 24 savaitės AG (n = 15)	SOF+RBV 12 savaitių AN (n = 42)	SOF+RBV 24 savaitės AG (n = 13)
Bendras	88 % (23 iš 26)	93 % (14 iš 15)	67 % (28 iš 42)	92 % (12 iš 13)
Neserga ciroze	88 % (22 iš 25)	92 % (12 iš 13)	67 % (24 iš 36)	100 % (8 iš 8)
Serga ciroze	100 % (1 iš 1)	100 % (2 iš 2)	67 % (4 iš 6)	80 % (4 iš 5)

AN = anksčiau negydyti; AG = anksčiau gydyti.

Suaugę pacientai, laukiantys kepenų transplantacijos – tyrimas 2025

Sofosbuviras buvo tiriamas HCV infekuotiems pacientams prieš kepenų transplantaciją atviraime klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas sofosbuviro ir ribavirino, vartojamų prieš transplantaciją siekiant išvengti pakartotinio užsikrėtimo HCV po transplantacijos, saugumas ir veiksmingumas. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo virusologinis atsakas po transplantacijos (pTVR, HCV RNR < LLOQ 12 savaitę po transplantacijos). HCV infekuoti pacientai, nepriklausomai nuo genotipo, kurių hepatoceliulinė karcinoma (HCC) atitiko MILAN kriterijus, vartojo 400 mg sofosbuviro ir 1 000-1 200 mg ribavirino kasdien ne ilgiau kaip 24 savaites, po to pratęsiant iki 48 savaitių, arba iki kepenų transplantacijos, t.y. kuris įvyko anksčiau. Tarpinės analizės metu buvo vertinamas 61 pacientas, vartojęs sofosbuvirą ir ribaviriną; dauguma pacientų buvo infekuoti 1 genotipo HCV, 44 pacientams prieš pradėdant gydymą nustatyta A klasė pagal CPT skalę, 17 pacientų – B klasė pagal CPT skalę. 44 iš 61 paciento buvo atlikta kepenų transplantacija praėjus iki 48 savaitių po gydymo sofosbuviru ir ribavirinu; 41 pacientui buvo HCV RNR < LLOQ transplantacijos metu. Virusologinis atsako dažnis pirmiesiems 41 pacientui, kuriam transplantacija buvo atlikta, kai HCV RNR buvo < LLOQ, aprašytas 19 lentelėje. Virusų slopinimo trukmė iki transplantacijos buvo labiausiai pTVR prognozuojantis veiksnys pacientams, kurių HCV RNR buvo < LLOQ transplantacijos metu.

19 lentelė. Virusologinis atsakas po transplantacijos pacientams, kuriems HCV RNR buvo < LLOQ kepenų transplantacijos metu

	12 savaitė po transplantacijos (pTVR) ^b
Virusologinis atsakas vertinamiesiems pacientams ^a	23 iš 37 (62 %)

a. Vertinamieji pacientai apibrėžiami kaip pacientai, kurie pasiekė nurodytą laiko momentą tarpinės analizės metu.

b. pTVA: po transplantacijos virusinis atsakas (HCV RNR < LLOQ praėjus 12 savaitių po procedūros).

Pacientams, kuriems pagal protokolą gydymas buvo nutrauktas praėjus 24 savaitėms, atkryčio dažnis buvo 11 iš 15.

Suaugę kepenų recipientai – tyrimas 0126

Sofosbuviras buvo tiriamas atviraime klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas 24 savaitių trukmės gydymo sofosbuviru ir ribavirinu saugumas ir veiksmingumas kepenų recipientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Į tyrimą įtraukti pacientai buvo ≥ 18 metų, jiems buvo atlikta kepenų transplantacija likus 6-150 mėnesių iki atrankos. Atrankos metu pacientams nustatyta HCV RNR ≥ 10⁴ TV/ml ir dokumentais patvirtinta lėtinė HCV infekcija iki transplantacijos. Pradinė ribavirino dozė buvo 400 mg, paros dozė dalijant į dvi dalis. Jei pacientams hemoglobino koncentracija išliko ≥ 12 g/dl, ribavirino dozė buvo didinama 2-ąją, 4-ąją savaitėmis ir ne dažniau kaip kas 4 savaites, kol buvo pasiekama priklausomai nuo svorio tinkama dozė (1 000 mg per parą pacientams, sveriantiems < 75 kg, ir 1 200 mg per parą pacientams, sveriantiems ≥ 75 kg). Vidutinė 4-24-ąją savaitėmis vartojama ribavirino dozė buvo 600 mg-800 mg per parą.

Į tyrimą buvo įtraukta keturiasdešimt pacientų (33 sirgo HCV 1 genotipo infekcija, 6 – HCV 3 genotipo infekcija ir 1 – HCV 4 genotipo infekcija), 35 iš jų ankstesnis gydymas deriniais su interferono preparatais nebuvo veiksmingas, o 16 iš jų sirgo ciroze. 28 iš 40 (70 %) pacientų pasiekė SVA12 atsaką: 22 iš 33 (73 %) sirgusiųjų HCV 1 genotipo infekcija, 6 iš 6 (100 %) sirgusiųjų HCV 3 genotipo infekcija ir 0 iš 1 (0 %) sirgusiųjų HCV 4 genotipo infekcija. Visi pacientai, kurie pasiekė SVA12 atsaką, pasiekė SVA24 ir SVA48 atsaką.

Rezultatų apžvalga pagal gydymo režimą ir gydymo trukmę, tyrimų duomenų palyginimas

Toliau lentelėse (20-23 lentelėse) pateikiami dozavimui svarbūs 2 ir 3 fazės tyrimų duomenys, kad gydytojams būtų lengviau nustatyti pacientams geriausią individualų režimą.

20 lentelė. Rezultatai pagal gydymo režimą ir gydymo trukmę, 1 genotipo HCV infekcijos tyrimų palyginimas

Pacientų populiacija (tyrimo numeris/pavadinimas)	Režimas/trukmė	Pogrupis	SVA12 dažnis, % (n/N)
Anksčiau negydytia (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 savaičių	Bendras	90 % (262 iš 292)
		1a genotipas	92 % (206 iš 225)
		1b genotipas	83 % (55 iš 66)
		Neserga ciroze	93 % (253 iš 273)
		Serga ciroze	80 % (43 iš 54)
Anksčiau negydyti ir koinfekuoti ŽIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 savaitės	Bendras	76 % (87 iš 114)
		1a genotipas	82% (74 iš 90)
		1b genotipas	54% (13 iš 24)
		Neserga ciroze	77 % (84 iš 109)
		Serga ciroze	60 % (3 iš 5)
Anksčiau negydyti (QUANTUMB ir 11-1-0258b)	SOF+RBV 24 savaitės	Bendras ^c	65 % (104 iš 159)
		1a genotipas ^c	69% (84 iš 121)
		1b genotipas ^c	53% (20 iš 38)
		Neserga ciroze ^c	68 % (100 iš 148)
		Serga ciroze ^c	36 % (4 iš 11)

n = pacientų, pasiekusių SVA12 atsaką, skaičius; N = visas pacientų skaičius vienoje grupėje.

a. Duomenų apie sofosbuviro, peginterferono alfa ir ribavirino derinio skyrimą ankstesniais gydytiems pacientams, infekuotiems 1 genotipo HCV infekcija, nėra. Reikia apsvarstyti galimybę gydyti šiuos pacientus ir pratęsti 12 savaičių gydymą sofosbuviru, peginterferonu alfa ir ribavirinu iki 24 savaičių, ypač tuose pogrupiuose, kuriems yra vienas ar daugiau istorinių veiksnių, susijusių su mažesniu atsako į gydymą deriniais su interferono preparatais dažniu (ankstesnis nulinis atsakas į gydymą peginterferonu alfa ir ribavirinu, pažengusi fibrozė/kepenų cirozė, didelės pradinės viruso koncentracijos, juodaodžių rasė, IL28B ne CC genotipas).

b. Tai yra žvalgomieji arba 2 fazės tyrimai. Rezultatus reikia interpretuoti atsargiai, nes tiriamųjų skaičiai yra nedideli ir pacientų atranka gali lemti SVA dažnį.

c. Abiejų tyrimų suvestiniai duomenys.

21 lentelė. Rezultatai pagal gydymo režimą ir gydymo trukmę, 2 genotipo HCV infekcijos tyrimų palyginimas

Pacientų populiacija (tyrimo numeris/pavadinimas)	Režimas/trukmė	Pogrupis	SVA12 dažnis, % (n/N)
Anksčiau negydyti (FISSION)	SOF+RBV 12 savaičių	Bendras	95 % (69 iš 73)
		Neserga ciroze	97 % (59 iš 61)
		Serga ciroze	83 % (10 iš 12)
Interferono netoleruoja, jis yra netinkamas arba nenori juo gydytis (POSITRON)	SOF+RBV 12 savaičių	Bendras	93 % (101 iš 109)
		Neserga ciroze	92 % (85 iš 92)
		Serga ciroze	94 % (16 iš 17)
Anksčiau gydyti (FUSION)	SOF+RBV 12 savaičių	Bendras	82 % (32 iš 39)
		Neserga ciroze	90 % (26 iš 29)
		Serga ciroze	60 % (6 iš 10)
Anksčiau negydyti (VALENCE)	SOF+RBV 12 savaičių	Bendras	97 % (31 iš 32)
		Neserga ciroze	97 % (29 iš 30)
		Serga ciroze	100 % (2 iš 2)

Pacientų populiacija (tyrimo numeris/pavadinimas)	Režimas/trukmė	Pogrupis	SVA12 dažnis, % (n/N)
Anksčiau gydyti (VALENCE)	SOF+RBV 12 savaičių	Bendras	90 % (37 iš 41)
		Neserga ciroze	91 % (30 iš 33)
		Serga ciroze	88 % (7 iš 8)
Anksčiau gydyti (FUSION)	SOF+RBV 16 savaičių	Bendras	89 % (31 iš 35)
		Neserga ciroze	92 % (24 iš 26)
		Serga ciroze	78 % (7 iš 9)
Anksčiau negydyti, koinfekuoti ŽIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 savaičių	Bendras	88 % (23 iš 26)
		Neserga ciroze	88 % (22 iš 25)
		Serga ciroze	100 % (1 iš 1)
Anksčiau gydyti, koinfekuoti ŽIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 savaitės	Bendras ^a	93 % (14 iš 15)
		Neserga ciroze ^a	92 % (12 iš 13)
		Serga ciroze ^a	100 % (2 iš 2)
Anksčiau negydyti (ELECTRON ^b ir PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 savaičių	Bendras ^c	96 % (25 iš 26)
Anksčiau gydyti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 savaičių	Bendras	96 % (22 iš 23)
		Neserga ciroze	100 % (9 iš 9)
		Serga ciroze	93 % (13 iš 14)

n = pacientų, pasiekusių SVA12 atsaką, skaičius; N = visas pacientų skaičius vienoje grupėje.

a. Šie duomenys yra preliminarūs.

b. Tai yra žvalgomieji arba 2 fazės tyrimai. Rezultatus reikia interpretuoti atsargiai, nes tiriamųjų skaičiai yra nedideli ir pacientų atranka gali lemti SVA dažnį. Atliekant ELECTRON tyrimą (N = 11), gydymo peginterferonu alfa trukmė svyravo nuo 4 iki 12 savaičių vartojant kartu su sofosbuviro ir ribavirino deriniu.

c. Šiuose dviejuose tyrimuose nė vienas pacientas nesirgo ciroze.

22 lentelė. Rezultatai pagal gydymo režimą ir gydymo trukmę, 3 genotipo HCV infekcijos tyrimų palyginimas

Pacientų populiacija (tyrimo numeris/pavadinimas)	Režimas/trukmė	Pogrupis	SVA12 dažnis, % (n/N)
Anksčiau negydyti (FISSION)	SOF+RBV 12 savaičių	Bendras	56 % (102 iš 183)
		Neserga ciroze	61 % (89 iš 145)
		Serga ciroze	34 % (13 iš 38)
Interferono netoleruoja, jis yra netinkamas arba nenori juo gydytis (POSITRON)	SOF+RBV 12 savaičių	Bendras	61 % (60 iš 98)
		Neserga ciroze	68 % (57 iš 84)
		Serga ciroze	21 % (3 iš 14)
Anksčiau gydyti (FUSION)	SOF+RBV 12 savaičių	Bendras	30 % (19 iš 64)
		Neserga ciroze	37 % (14 iš 38)
		Serga ciroze	19 % (5 iš 26)
Anksčiau gydyti (FUSION)	SOF+RBV 16 savaičių	Bendras	62 % (39 iš 63)
		Neserga ciroze	63 % (25 iš 40)
		Serga ciroze	61 % (14 iš 23)
Anksčiau negydyti (VALENCE)	SOF+RBV 24 savaitės	Bendras	93 % (98 iš 105)
		Neserga ciroze	94 % (86 iš 92)
		Serga ciroze	92 % (12 iš 13)
Anksčiau gydyti (VALENCE)	SOF+RBV 24 savaitės	Bendras	77 % (112 iš 145)
		Neserga ciroze	85 % (85 iš 100)
		Serga ciroze	60 % (27 iš 45)
Anksčiau negydyti, koinfekuoti ŽIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 savaičių	Bendras	67 % (28 iš 42)
		Neserga ciroze	67 % (24 iš 36)
		Serga ciroze	67 % (4 iš 6)
Anksčiau gydyti, koinfekuoti ŽIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 savaitės	Bendras ^a	92 % (12 iš 13)
		Neserga ciroze ^a	100 % (8 iš 8)
		Serga ciroze ^a	80 % (4 iš 5)

Pacientų populiacija (tyrimo numeris/pavadinimas)	Režimas/trukmė	Pogrupis	SVA12 dažnis, % (n/N)
Anksčiau negydyti (ELECTRON ^b ir PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 savaičių	Bendras ^c	97 % (38 iš 39)
Anksčiau gydyti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 savaičių	Bendras	83 % (20 iš 24)
		Neserga ciroze	83 % (10 iš 12)
		Serga ciroze	83 % (10 iš 12)

n = pacientų, pasiekusių SVA12 atsaką, skaičius; N = visas pacientų skaičius vienoje grupėje.

a. Šie duomenys yra preliminarūs.

b. Tai yra žvalgomieji arba 2 fazės tyrimai. Rezultatus reikia interpretuoti atsargiai, nes tiriamųjų skaičiai yra nedideli ir pacientų atranka gali lemti SVA dažnį. Atliekant ELECTRON tyrimą (N = 11), gydymo peginterferonu alfa trukmė svyravo nuo 4 iki 12 savaičių vartojant kartu su sofosbuviro ir ribavirino deriniu.

c. Šiuose dviejuose tyrimuose nė vienas pacientas nesirgo ciroze.

23 lentelė. Rezultatai pagal gydymo režimą ir gydymo trukmę, 4, 5 ir 6 genotipo HCV infekcijos tyrimų palyginimas

Pacientų populiacija (tyrimo numeris/pavadinimas)	Režimas/trukmė	Pogrupis	SVA12 dažnis, % (n/N)
Anksčiau negydyti (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 savaičių	Bendras	97 % (34 iš 35)
		Neserga ciroze	100 % (33 iš 33)
		Serga ciroze	50 % (1 iš 2)

n = pacientų, pasiekusių SVA12 atsaką, skaičius; N = visas pacientų skaičius vienoje grupėje.

Vaikų populiacija

Sofosbuviro veiksmingumas HCV infekuotiems pacientams nuo 12 iki < 18 metų buvo vertinamas atliekant 2 fazės atvirą klinikinį tyrimą, į kurį buvo įtraukta 50 pacientų, sergančių 2 genotipo (n = 13) arba 3 genotipo (n = 37) lėtine HCV infekcija. Tyrime 2 arba 3 genotipo HCV infekcija sergantiems pacientams buvo skiriama sofosbuviro su ribavirinu atitinkamai 12 arba 24 savaites.

50 gydytų pacientų vidutinis amžius buvo 15 metų (ribos: nuo 12 iki 17); 42 % pacientų buvo moteriškos lyties; 90 % buvo baltaodžiai, 4 % – juodaodžiai; 2 % – geltonodžiai; 4 % – ispanų arba Lotynų Amerikos kilmės; vidutinis kūno masės indeksas buvo 22 kg/m² (ribos: nuo 16 iki 32 kg/m²); 18 % buvo anksčiau gydyti; 66 % prieš pradėdant gydymą HCV RNR buvo daugiau arba lygu 800 000 TV/ml; 74 % pacientų buvo nustatyti ne CC IL28B aleliai (CT arba TT); nė vienas pacientui nebuvo nustatyta cirozė. Dauguma pacientų (69 %) buvo užsikrėtę vertikalaus perdavimo būdu.

2 genotipo pacientų SVA12 rodiklis buvo 100 % (13/13), o 3 genotipo pacientų – 97 % (36/37). Nė vienas pacientas nepatyrė virusologinio neveiksmingumo gydymo metu arba atkryčio. Vienas 3 genotipo HCV infekcija sergantis pacientas pasiekė SVA4, bet neatvyko SVA12 vizito.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sofosbuviras yra nukleotidų provaistas, kuris yra plačiai metabolizuojamas. Aktyvus metabolitas susidaro hepatocituose, plazmoje jo nenustatyta. Vyraujantis (> 90 %) metabolitas GS-331007 yra neaktyvus. Jis metabolizuojamas nuosekliai ir lygiagrečiai, susidarant aktyviam metabolitui.

Absorbcija

Sofosbuviro ir vyraujančio cirkuliuojančio metabolito GS-331007 farmakokinetinės savybės buvo vertinamos sveikiems suaugusiems tiriamiesiems ir pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Išgertas sofosbuviras buvo greitai absorbuojamas ir jo didžiausia koncentracija plazmoje buvo stebima praėjus ~0,5-2 valandoms po vartojimo, nepriklausomai nuo dozės dydžio. Didžiausia GS-331007 koncentracija plazmoje buvo pastebėta praėjus 2-4 valandoms po dozės vartojimo. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, 1-6 genotipo HCV infekuotiems pacientams (n = 986) sofosbuviro ir GS-331007 AUC₀₋₂₄ esant pusiausvyrinei koncentracijai atitinkamai buvo 1 010 ng•val/ml ir 7 200 ng•val/ml. Sofosbuviro ir GS-331007 AUC₀₋₂₄ buvo atitinkamai 57 % didesnė ir 39 % mažesnė HCV infekuotiems pacientams, palyginti su sveikais tiriamaisiais (n = 284).

Maisto poveikis

Vienkartinės sofosbuviro dozės vartojimas su standartizuotu riebiu maistu sulėtino sofosbuviro absorbcijos greitį. Sofosbuviro absorbcijos apimtis padidėjo maždaug 1,8 karto, didžiausią koncentraciją tai veikė nežymiai. GS-331007 ekspozicijai riebus maistas neturėjo įtakos.

Pasiskirstymas

Sofosbuviras nėra absorbcijos kepenyse transporterių, organinius anijonus transportuojančio polipeptido (OATP) 1B1 ar 1B3 ir organinių katijonų transporterio (OCT) 1 substratas. GS-331007, nors jį veikia aktyvi sekrecija inkstų kanalėliuose, nėra inkstų transporterių, įskaitant organinį anijonų transporterį (OAT) 1 ar 3, OCT2, MRP2, P-gp, AKVB arba MATE1, substratas. Sofosbuviras ir GS-331007 nėra vaistų transporterių P-gp, AKVB, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ir OCT1 inhibitoriai. GS-331007 nėra OAT1, OCT2 ir MATE1 inhibitorius.

Maždaug 85 % sofosbuviro jungiasi su žmogaus kraujo plazmos baltymais (*ex vivo* duomenys), šis jungimasis nepriklauso nuo vaisto koncentracijos, vartojant nuo 1 µg/ml iki 20 µg/ml dozes. GS-331007 prisijungimas prie žmogaus plazmos baltymų buvo labai nedidelis. Sveikiems žmonėms pavartojus vienkartinę 400 mg sofosbuviro [¹⁴C] dozę, ¹⁴C radioaktyvumo santykis kraujyje ir plazmoje buvo maždaug 0,7.

Biotransformacija

Sofosbuviras intensyviai metabolizuojamas kepenyse į farmakologiškai aktyvų nukleozidų analogą trifosfatą GS-461203. Metabolinės aktyvacijos kelias apima paeiliui vykstančią karboksilo esterio hidrolizę, dalinai veikiant žmogaus katepsinui A (CatA) arba karboksilesterazei 1 (CES1), ir fosforamidato skilimą, dalyvaujant histidino triados nukleotidus jungiančiam baltymui 1 (HINT1), po kurio vyksta fosforilnimas pirimidino nukleotidų biosintezės grandinėje. Defosforilnimo metu susidaro nukleozidų metabolitas GS-331007, kuris negali būti vėl efektyviai fosforilnamas ir nepasižymi aktyvumu prieš HCV *in vitro*. Sofosbuviras ir GS-331007 nėra UGT1A1 arba CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 fermentų substratai arba inhibitoriai.

Išgėrus vienkartinę 400 mg [¹⁴C] sofosbuviro dozę, sofosbuviras ir GS-331007 sudarė atitinkamai maždaug 4 % ir > 90 % su vaistu susijusios medžiagos (sofosbuviro ir jo metabolitų molekulinės masės koreguojamos AUC suma) sisteminės ekspozicijos.

Eliminacija

Išgėrus vienkartinę 400 mg [¹⁴C] sofosbuviro dozę, buvo pašalinta vidutiniškai daugiau nei 92 % visos dozės, iš šio kiekio maždaug 80 %, 14 % ir 2,5 % pasišalino atitinkamai su šlapimu, išmatomis ir iškvepiamu oru. Sofosbuviro dozės didžiąją dalį, kuri pasišalino su šlapimu, sudarė GS-331007 (78 %), tuo tarpu 3,5 % dozės pasišalino sofosbuviro pavidalu. Šie duomenys rodo, kad GS-331007 šalinimas per inkstus yra pagrindinis jo eliminacijos būdas, didžioji jo dalis aktyviai išsiskyrė. Sofosbuviro ir GS-331007 vidutinis pusinės eliminacijos laikas atitinkamai buvo 0,4 ir 27 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Sofosbuviro ir jo pagrindinio metabolito GS-331007 dozės tiesinis pobūdis buvo vertinamas nevalgiusiems sveikiems tiriamiesiems. Sofosbuviro ir GS-331007 AUC yra beveik proporcingos dozei, vartojant nuo 200 mg iki 400 mg dozes.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Lytis ir rasė

Sofosbuviro ir GS-331007 kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų, susijusių su lytimi arba rase, nebuvo nustatyta.

Pagyvenę žmonės

Populiacijos farmakokinetikos HCV infekuotiems pacientams analizė parodė, kad tirtame amžiaus intervale (nuo 19 iki 75 metų) amžius kliniškai svarbaus poveikio sofosbuviro ir GS-331007 ekspozicijai neturi. Į sofosbuviro klinikinius tyrimus buvo įtraukti 65 pacientai 65 metų amžiaus ir vyresni. Vyresnių kaip 65 metai pacientų atsako dažnis buvo panašus, kaip jaunesnių pacientų gydymo grupėse.

Inkštų veiklos sutrikimas

Išgėrus vienkartinę 400 mg sofosbuviro dozę, sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems pacientams, kuriems nustatytas lengvas ($aGFG \geq 50$ ir < 80 ml/min/1,73m²), vidutinio sunkumo ($aGFG \geq 30$ ir < 50 ml/min/1,73m²) ar sunkus ($aGFG < 30$ ml/min/1,73m²) inkštų veiklos sutrikimas, ir pacientams, sergantiems PSIL, kuriems reikalinga hemodializė. Sofosbuviro AUC_{0-inf} buvo 61 %, 107 % ir 171 % didesnės sergantiesiems lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu, o GS-331007 AUC_{0-inf} atitinkamai buvo 55 %, 88 % ir 451 % didesnės, palyginti su pacientais, kurių inkštų funkcija yra normali ($aGFG > 80$ ml/min/1,73m²). PSIL sergantiems pacientams, palyginti su pacientais, kurių inkštų funkcija yra normali, sofosbuviro AUC_{0-inf} buvo 28 % didesnės, kai sofosbuviras buvo vartojamas likus 1 valandai iki hemodializės, palyginti su 60 % didesnėmis AUC_{0-inf}, kai sofosbuviras buvo vartojamas praėjus 1 valandai po hemodializės. Pacientų, sergančių PSIL, GS-331007 AUC_{0-inf} patikimai nustatyti nepavyko. Tačiau duomenys rodo mažiausiai 10 kartų ir 20 kartų didesnę GS-331007 ekspoziciją sergantiems PSIL nei sveikiems pacientams, kai Sovaldi buvo skiriamas atitinkamai likus 1 valandai iki hemodializės arba po jos praėjus 1 valandai.

Hemodializės būdu galima veiksmingai pašalinti (53 % kraujo išvalymo koeficientas) vyraujančią cirkuliuojančią metabolitą GS-331007. 4 valandų hemodializės seanso metu buvo pašalinta maždaug 18 % pavartotos dozės. Pacientams, kurių inkštų veiklos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia. Sovaldi saugumas nebuvo tiriamas pacientams, kurių inkštų veiklos sutrikimas yra sunkus, ir PSIL sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama 7 dienas vartojus 400 mg sofosbuviro HCV infekuotiems pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo ir sunkus (B ir C klasė pagal CPT skalę). Sofosbuviro AUC₀₋₂₄ buvo 126 % ir 143 % didesnės sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkiu kepenų veiklos sutrikimu, o GS-331007 AUC₀₋₂₄ atitinkamai buvo 18 % ir 9 % didesnės, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Populiacijos farmakokinetikos analizė HCV infekuotiems pacientams parodė, kad kepenų cirozė kliniškai svarbaus poveikio sofosbuviro ir GS-331007 ekspozicijai neturi. Pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus, sofosbuviro dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Sofosbuviro ir GS-331007 ekspozicija paaugliams nuo 12 iki < 18 metų buvo panaši į 2/3 fazės tyrimų metu nustatytą suaugusiesiems, pavartojus sofosbuviro (400 mg). Sofosbuviro ir GS-331007 farmakokinetika < 12 metų pacientams vaikams neištirta.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Nustatyta, kad veiksmingumas virusologinio atsako požiūriu koreliuoja su sofosbuviro ir GS-331007 ekspozicija. Tačiau nenustatyta, kad bent vienas iš šių būtų bendras surogatinis veiksmingumo žymuo (SVA12) vartojant terapinę 400 mg dozę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu žiurkėms ir šunims duodamos didelės diastereomerinio mišinio (santykiu 1:1) dozės sukėlė nepageidaujamą poveikį kepenims (šunims) ir širdžiai (žiurkėms) bei skrandžio ir žarnyno reakcijas (šunims). Grauzikų tyrimų metu sofosbuviro ekspozicijos nenustatyta, tikriausiai dėl didelio esterazės aktyvumo, tačiau pagrindinio metabolito GS-331007 ekspozicija duodant nepageidaujamą dozę 29 kartus (žiurkėms) ir 123 kartus (šunims) viršijo klinikinę ekspoziciją duodant 400 mg sofosbuviro. Lėtinio toksiškumo tyrimų metu, ekspozicijai 9 kartus (žiurkėms) ir 27 kartus (šunims) viršijant klinikinę ekspoziciją, poveikio kepenims ar širdžiai nenustatyta.

Sofosbuviras nebuvo genotoksiškas *in vitro* ar *in vivo* atliktų tyrimų metu, įskaitant bakterijų mutageniškumo, chromosomų aberacijų tyrimus, naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus, ir *in vivo* mikrobranduolio tyrimus su pelėmis.

Su pelėmis ir žiurkėmis atlikti kancerogeniškumo tyrimai, duodant iki 600 mg/kg per parą sofosbuviro dozes pelėms ir 750 mg/kg per parą žiurkėms, galimo kancerogeniškumo nerodo. Šių tyrimų metu GS-331007 ekspozicija iki 30 kartų (pelėms) ir 15 kartų (žiurkėms) viršijo klinikinę ekspoziciją duodant 400 mg sofosbuviro.

Sofosbuviras nesukėlė jokio poveikio žiurkių embriono-vaisiaus gyvybingumui arba vaisingumui ir poveikio vystymuisi tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu teratogeninio poveikio nepastebėta. Sofosbuviro nepageidaujamo poveikio žiurkių elgsenai, reprodukcijai ar palikuonių vystymuisi nenustatyta. Tyrimų su triušiais metu sofosbuviro ekspozicija 9 kartus viršijo numatomą klinikinę ekspoziciją. Tyrimų su žiurkėmis metu sofosbuviro ekspozicijos nustatyti nepavyko, bet ekspozicijos ribos remiantis pagrindiniu žmogaus metabolitu nuo 8 iki 28 kartų viršijo klinikinę ekspoziciją duodant 400 mg sofosbuviro.

Nustatytas iš sofosbuviro išsiskyrusios medžiagos skverbimasis pro vaikingų žiurkių placentą ir į žindančių žiurkių pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)

Mikrokristalinė celiuliozė (E 460(i))

Kroskarmeliozės natrio druska

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551)

Magnio stearatas (E470b)

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 3350 (E1521)

Talkas (E553b)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Sovaldi tabletės tiekiamos didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu iš polipropileno, kuriuose yra 28 plėvele dengtos tabletės su silikagelio sausikliu ir susukto poliesterio pluoštu.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 28 plėvele dengtomis tabletėmis, ir išorinės dėžutės, kuriose yra 84 (3 buteliukai po 28 tabletes) plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Jungtinė Karalystė

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. sausio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant įvertinti su Sovaldi susijusios hepatoceliulinės karcinomos pasikartojimą, registruotojas turi atlikti prospektyvinį saugumo tyrimą panaudodamas duomenis iš gerai apibrėžtos grupės pacientų kohortos ir remdamasis suderintu protokolu. Galutinę tyrimo ataskaitą turi pateikti:	2021 m. 2-asis ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ IR DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sovaldi 400 mg plėvele dengtos tabletės
sofosbuviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg sofosbuviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
84 (3 buteliukai po 28) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/894/001 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/894/002 84 (3 buteliukai po 28) plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sovaldi [tik išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}]
NN: {numeris}

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Sovaldi 400 mg plėvele dengtos tabletės sofosbuviras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sovaldi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sovaldi
3. Kaip vartoti Sovaldi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sovaldi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sovaldi ir kam jis vartojamas

Sovaldi sudėtyje yra veikliosios medžiagos sofosbuviro, kuris skirtas suaugusiems ir paaugliams nuo 12 iki 18 metų, sergantiems hepatito C viruso infekcija, gydyti.

Hepatitis C yra viruso sukeliama kepenų infekcija. Šis vaistas mažina hepatito C virusų kiekį Jūsų organizme ir ilgainiui pašalina virusą iš kraujo.

Sovaldi visada vartojamas kartu su kitais vaistais. Atskirai jis neveiks. Paprastai jis vartojamas kartu su:

- ribavirinu arba
- peginterferonu alfa ir ribavirinu.

Labai svarbu, kad Jūs taip pat perskaitytumėte kitų vaistų, kuriuos vartosite kartu su Sovaldi, pakuotės lapelius. Jeigu kiltų bet kokių klausimų apie šiuos vaistus, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Sovaldi

Sovaldi vartoti negalima

- jeigu yra alergija sofosbuvirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos šio lapelio 6 skyriuje).

→ Jei tai Jums tinka, nedelsdami pasakykite gydytojui.

- **Jeigu šiuo metu vartojate bet kurį iš šių vaistų:**
 - **rifamiciną ir rifabutiną** (antibiotikus, vartojamus infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
 - **jonažolę** (*Hypericum perforatum* – augalinį vaistą, vartojamą depresijai gydyti);
 - **karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną** (vaistus, vartojamus epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sovaldi visada vartojamas kartu su kitais vaistais (žr. 1 skyrių pirmiau). Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, jeigu Jūs:

- šiuo metu vartojate arba pastaruosius kelis mėnesius vartojote vaisto amjodarono nuo širdies ritmo sutrikimo (jeigu vartojate (vartojote) šio vaisto, gydytojas gali apsvarstyti galimybę skirti kitų vaistų);
- sergate kepenų ligomis, išskyrus hepatitą C, pvz., laukiate kepenų transplantacijos;
- esate ar buvote užsikrėtęs hepatito B virusu, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti;
- sergate inkstų ligomis. Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, jeigu sergate sunkiomis inkstų ligomis arba Jums yra taikoma inkstų dializė, nes Sovaldi poveikis pacientams, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis, nėra visiškai ištirtas.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo širdies sutrikimų ir gydymo laikotarpiu Jums pasireikštų:

- dusulys arba pasunkėjęs jau esamas dusulys;
- galvos sukimasis;
- stiprus, juntamas širdies plakimas;
- apalpimas.

Kraujo tyrimai

Gydytojas ištirs Jūsų kraują prieš gydymą Sovaldi, gydymo metu ir po gydymo. Tai daroma, kad gydytojas galėtų:

- nuspręsti, kokius kitus vaistus reikia vartoti kartu su Sovaldi ir kiek laiko;
- patvirtinti, kad Jūsų gydymas buvo veiksmingas ir nebesate užsikrėtęs hepatito C virusu.

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams iki 12 metų. Sovaldi vartojimas jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Sovaldi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taip pat taikoma augaliniams preparatams ir nereceptiniams vaistams.

Varfarinas ir kiti panašūs vaistai, vadinami vitamino K antagonistais, vartojami kraujui skystinti. Jūsų gydytojui gali reikėti padažninti Jūsų kraujo tyrimus, kad patikrinti, kaip gerai gali krešėti Jūsų kraujas.

Ypač svarbu, kad nevartotumėte Sovaldi, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- okskarbazepiną (vaistą, vartojamą epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);
- modafinilį (vaistą, vartojamą narkolepsija sergantiems žmonėms gydyti, siekiant padėti jiems išlaikyti budrumą).

Tai svarbu todėl, kad jie gali sutrikdyti Sovaldi įprastą veikimą.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- amjodaroną – nuo širdies ritmo sutrikimo.

Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir kontracepcija

Dėl Sovaldi vartojimo kartu su ribavirinu nėštumo reikia vengti. Ribavirinas gali labai pakenkti negimusiam kūdikiui. Todėl, jei yra bet kokia pastojimo galimybė, Jūs ir Jūsų partneris turi imtis specialių lytinio gyvenimo atsargumo priemonių.

- Sovaldi paprastai naudojamas kartu su ribavirinu. Ribavirinas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Todėl labai svarbu, kad Jūs (arba Jūsų partnerė) **nepastotų** šio gydymo metu.
- Jūs arba Jūsų partneris turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones **gydymo metu ir po gydymo**. Labai svarbu, kad labai atidžiai perskaitytumėte skyrelį „Nėštumas“ ribavirino pakuotės lapelyje. Pasitarkite su gydytoju dėl Jums tinkamo veiksmingo kontracepcijos metodo.
- Jeigu Jūs ar Jūsų partnerė tampa nėščia gydymo Sovaldi metu arba po kelių mėnesių, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**.

Žindymo laikotarpis

Negalima žindyti gydymo Sovaldi metu. Nežinoma, ar sofosbuviras, Sovaldi veiklioji medžiaga, išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pacientai, vartojantys Sovaldi kartu su kitais vaistais hepatito C infekcijai gydyti, pranešė apie Jiems pasireiškusių nuovargį, galvos svaigimą, neryškų matymą ir sutrikusį dėmesį. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris nurodytas šalutinis poveikis, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

3. Kaip vartoti Sovaldi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama dozė yra **viena tabletė kartą per parą** valgio metu. Gydytojas Jums nurodys, kiek laiko reikia vartoti Sovaldi.

Nurykite visą tabletę. Nekramtykite, netrinkite ir nedalinkite tabletes, nes ji yra labai karti. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu sunku nuryti tabletes.

Sovaldi visada reikia vartoti kartu su kitais vaistais, skirtais hepatitui C gydyti.

Jeigu Jus vemiate **nepraėjus 2 valandoms** po to, kai išgėrėte Sovaldi, išgerkite kitą tabletę. Jeigu vemiate **praėjus daugiau kaip 2 valandoms** po to, kai ją išgėrėte, Jums nereikia gerti kitos tabletės, kol neateis įprastas laikas ją gerti.

Ką daryti pavartojus per didelę Sovaldi dozę?

Jei netyčia išgėrėte didesnę už rekomenduojamą dozę, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją arba artimiausią skubios pagalbos skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad būtų lengviau paaiškinti, ką vartojote.

Pamiršus pavartoti Sovaldi

Svarbu nepraleisti šio vaisto dozės.

Jeigu praleidote dozę:

- **ir tai pastebėjote nepraėjus 18 valandų** nuo įprasto Sovaldi vartojimo laiko, turite kuo greičiau išgerti tabletę. Tada vartokite kitą dozę įprastu metu.
- **ir tai pastebėjote praėjus 18 ar daugiau valandų** nuo įprasto Sovaldi vartojimo laiko, palaukite ir vartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių per trumpą laiko tarpą).

Nenustokite vartoti Sovaldi

Nenustokite vartoti šio vaisto, kol nenurodys gydytojas. Labai svarbu, kad baigtumėte visą gydymo kursą, kad vaistai galėtų geriausiai gydyti Jus nuo hepatito C viruso infekcijos.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai vartojate Sovaldi derinyje su kitu vaistu, skirtu gydyti nuo hepatito C viruso infekcijos (įskaitant daklatasvirą, simeprevirą ir ledipasvirą), ir amjodaronu (vaistu, skirtu gydyti nuo širdies sutrikimų), Jums gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- sulėtėjęs ar nereguliarus širdies plakimas arba širdies ritmo sutrikimai;
- dusulys arba bet kokio esamo dusulio pasunkėjimas.

Jeigu gydymo metu pasireiškė pirmiau nurodytas šalutinis poveikis, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jei Sovaldi vartojate kartu su ribavirinu arba peginterferono alfa ir ribavirino deriniu, Jums gali pasireikšti vienas ar daugiau toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- karščiavimas, šaltkrėtis, į gripą panašūs simptomai;
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- nuovargio ir irzlumo pojūtis;
- galvos skausmas;
- išbėrimas, niežtinti oda;
- apetito praradimas;
- svaigimo pojūtis;
- raumenų skausmai, sąnarių skausmas;
- dusulys, kosulys.

Kraujo tyrimai taip pat gali rodyti:

- mažą raudonųjų kraujo ląstelių kiekį (anemiją); jos požymiai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu;
- mažą baltųjų kraujo ląstelių skaičių (neutropeniją); jos požymiai gali būti dažnesnės infekcijos nei įprastai, įskaitant karščiavimą ir šaltkrėtį, arba gerklės skausmas ar burnos opos;
- mažą trombocitų skaičių kraujyje;
- pokyčius kepenyse (kuriuos rodo padidėjęs medžiagos, vadinamos bilirubinu, kiekis kraujyje).

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- nuotaikos pokyčiai, depresijos, nerimo ir susijaudinimo pojūtis;
- neryškus matymas;
- stiprūs galvos skausmai (migrena), atminties praradimas, negebėjimas susikoncentruoti;
- svorio kritimas;
- dusulys fizinio krūvio metu;
- nemalonus jausmas skrandyje, vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, nevirškinimas, rūgšties refluksas;
- plaukų slinkimas ir plaukų plonėjimas;
- odos sausumas;
- nugaros skausmas, raumenų spazmai;
- krūtinės skausmas, silpnumo jausmas;

- peršalimas (nazofaringitas).

→**Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Sovaldi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sovaldi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra sofosbuviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg sofosbuviro.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės šerdis:
manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas.
Plėvelė:
polivinilo alkoholis, titano dioksidas, makrogolis 3350, talkas, geltonasis geležies oksidas.

Sovaldi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra geltonos, kapsulės formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „7977“.

Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklis (sausinanti medžiaga), kurį reikia laikyti buteliuke, kad tabletės būtų apsaugotos. Silikagelio sausiklis yra atskirame paketėlyje arba talpyklėje ir jo nuryti negalima.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 28 plėvele dengtomis tabletėmis, ir 84 (3 buteliukai po 28 tabletes) plėvele dengtos tabletės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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: + 420 910 871 986

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825999

Ísland

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

Lietuva

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.