

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sovaldi 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sofosbuvīra (*sofosbuvir*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltena, kapsulas formas apvalkotā tablete 20 mm x 9 mm izmērā ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „7977” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sovaldi ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par C hepatīta vīrusa (CHV) genotipa specifisko aktivitāti skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Sovaldi terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi HCH pacientu ārstēšanā.

Devas

Pieaugušajiem

Ieteicamā deva ir viena 400 mg tablete iekšķīgi reizi dienā kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sovaldi jālieto kombinācijā ar citām zālēm. Sovaldi lietošana monoterapijā nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu). Skatīt arī kombinācijā ar Sovaldi lietoto zāļu aprakstus. Ieteicamās, ar Sovaldi vienlaicīgi lietojamās zāles un ārstēšanas ilgums kombinētā terapijā norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles un ārstēšanas ilgums pieaugušajiem, kas tiek ārstēti ar Sovaldi kombinētajā terapijā

Pacientu populācija*	Ārstēšana	Ilgums
Pacienti ar HCH 1., 4., 5. vai 6. genotipu	Sovaldi + ribavirīns + alfa peginterferons	12 nedēļas ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirīns Tikai lietošanai pacientiem, kas nav piemēroti vai nepanes alfa peginterferona terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu)	24 nedēļas
Pacienti ar HCH 2. genotipu	Sovaldi + ribavirīns	12 nedēļas ^b
Pacienti ar HCH 3. genotipu	Sovaldi + ribavirīns + alfa peginterferons	12 nedēļas ^b
	Sovaldi + ribavirīns	24 nedēļas
Pacienti ar HCH, kuriem paredzēta aknu transplantācija	Sovaldi + ribavirīns	Līdz aknu transplantācijai ^c

* Ietver pacientus ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) vienlaicīgu infekciju.

a. Iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 1. genotipu nav datu par Sovaldi, ribavirīna un alfa peginterferona kombināciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

b. Jāapsver iespēja lietot terapiju ilgāk par 12 nedēļām līdz 24 nedēļām, īpaši tām pacientu apakšgrupām, kurām pastāv viens vai vairāki faktori, kas vēsturiski ir saistīti ar vājāku atbildes reakciju uz interferonu saturošām terapijas shēmām (piemēram, progresējoša fibroze/ciroze, augsta sākotnējā vīrusu koncentrācija, melnādaino rase, IL28B bez CC alēles genotips, iepriekšēja nereaģēšana uz alfa peginterferona un ribavirīna terapiju).

c. Skatīt turpmāk Īpašas pacientu populācijas – Pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija.

Ribavirīna deva, lietojot kombinācijā ar Sovaldi, tika noteikta atkarībā no ķermeņa masas (< 75 kg = 1000 mg un ≥ 75 kg = 1200 mg), un to lieto iekšķīgi kopā ar uzturu, sadalot divās devās.

Informāciju par vienlaicīgu lietošanu ar citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem pret CHV skatīt 4.4. apakšpunktā.

Devas pielāgošana pieaugušajiem

Sovaldi devas samazināšana nav ieteicama.

Ja sofosbuvīru lieto kombinācijā ar alfa peginterferonu un ja pacientam rodas nopietna nevēlama blakusparādība, kas, iespējams, saistīta ar šīm zālēm, alfa peginterferona devu nepieciešams samazināt vai lietošanu pārtraukt. Papildu informāciju par alfa peginterferona devas samazināšanu un/vai zāļu lietošanas pārtraukšanu skatīt alfa peginterferona zāļu aprakstā.

Ja pacientam rodas nopietna nevēlama blakusparādība, kas, iespējams, saistīta ar ribavirīna lietošanu, tad, ja nepieciešams, ribavirīna deva jāpielāgo vai zāļu lietošana jāpārtrauc, līdz nevēlamā blakusparādība izzūd vai kļūst mazāk izteikta. 2. tabulā norādītas vadlīnijas devas pielāgošanai un zāļu lietošanas pārtraukšanai atkarībā no pacienta hemoglobīna koncentrācijas un sirds-asinsvadu sistēmas stāvokļa.

2. tabula. Vadlīnijas ribavirīna devas pielāgošanai pieaugušajiem, lietojot kopā ar Sovaldi

Laboratorijas rādītāji	Samaziniet ribavirīna devu līdz 600 mg/dienā, ja:	Pārtrauciet ribavirīna lietošanu, ja:
Hemoglobīna koncentrācija pacientiem bez sirds slimības	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobīna koncentrācija pacientiem ar stabilu sirds slimību anamnēzē	hemoglobīna līmeņa samazināšanās par ≥ 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu ārstēšanas periodā	< 12 g/dl, lai arī 4 nedēļas lietota samazināta deva

Pēc terapijas pārtraukšanas sakarā ar pārmaiņām laboratoriskajās analīzēs vai klīniskiem simptomiem var mēģināt atsākt ribavirīna terapiju, lietojot devu 600 mg dienā, un to var vēlāk palielināt līdz 800 mg dienā. Tomēr nav ieteicams palielināt devu līdz sākotnējai ribavirīna devai (1000 mg līdz 1200 mg dienā).

Pediātriskā populācija

Pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem ieteicamā Sovaldi deva ir viena tablete reizi dienā kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sovaldi ir jālieto vienlaicīgi kopā ar citām zālēm. Sovaldi monoterapija netiek ieteikta. Ieteicamā Sovaldi kombinētās terapijas shēma un ilgums ir dots 3. un 4. tabulā.

3. tabula. Ieteicamā terapijas shēma un ilgums pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, saņemot ārstēšanu ar Sovaldi

Pacientu populācija*	Terapija un ilgums
Pacienti ar 2. genotipa HCH	Sovaldi + ribavirīns ^a 12 nedēļas ^b
Pacienti ar 3. genotipa HCH	Sovaldi + ribavirīns ^a 24 nedēļas

* Iekļauj pacientus ar vienlaicīgu cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju.

a. Skatīt 4. tabulu par ribavirīna devas rekomendācijām atbilstoši pacienta masai

b. Ir jāapsver iespējamā terapijas pagarināšana ilgāk par 12 nedēļām un līdz pat 24 nedēļām; it īpaši apakšgrupām ar vienu vai vairākiem faktoriem, kas vēsturiski ir saistīti ar zemāku atbildes reakciju uz interferonu balstītām terapijām (piemēram, progresējusi fibroze/ciroze, augsta vīrusu koncentrācija sākuma stāvoklī, melnādainā rase, IL28B bez CC alēles genotips, iepriekšēja nereaģēšana uz peginterferona alfa un ribavirīna terapiju).

4. tabula. Ieteicamās ribavirīna devas kombinētajā terapijā ar Sovaldi pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem

Ķermeņa masa kg (mārciņas)	RBV dienas deva*
<47 (<103)	15 mg/kg/dienā
47-49 (103-108)	600 mg/dienā
50-65 (110-143)	800 mg/dienā
66-80 (145-176)	1000 mg/dienā
>81 (178)	1200 mg/dienā

* Ribavirīna dienas devas ir balstīta uz pacienta masu un tiek ievadīta perorāli, sadalot divās devās, kopā ar uzturu.

Devas pielāgošana pediatriskajā populācijā
Sovaldi devas samazināšana nav ieteicama.

Ja pacientiem ir nopietna nevēlama blakusparādība, kas iespējami saistīta ar ribavirīnu, ribavirīna deva ir jāpielāgo vai jāpārtrauc tā lietošana, ja piemērojams, līdz nevēlamā blakusparādība ir izzudusi vai tās smagums ir samazinājies. Ieteikumus par devas pielāgošanu vai lietošanas pārtraukšanu skatīt ribavirīna parakstīšanas informācijas avotos.

Zāļu lietošanas pārtraukšana pieaugušajiem un pusaudžiem

Ja tiek pilnībā pārtraukta ar Sovaldi kombinācijā izmantoto zāļu lietošana, jāpārtrauc arī Sovaldi lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu populācijas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav paredzēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Personām ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama Sovaldi devas pielāgošana. Sovaldi drošums un atbilstoša deva pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] < 30 ml/min/1,73 m²) vai terminālu nieru slimību (TNS), kam nepieciešama hemodialīze, nav noteikts (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C klase pēc *Child-Pugh-Turcotte* skalas (CPT) klasifikācijas) nav nepieciešama Sovaldi devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sovaldi drošums un efektivitāte pacientiem ar dekompensētu cirozi nav pierādīta.

Pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija

Sovaldi lietošanas ilgums pacientiem, kuriem paredzēta aknu transplantācija, jānosaka, ņemot vērā iespējamus ieguvumus un riskus konkrētajam pacientam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu transplantācijas saņēmēji

Aknu transplantācijas saņēmējiem Sovaldi kombinācijā ar ribavirīnu ieteicams lietot 24 nedēļas. Ieteicamā ribavirīna sākotnējā deva ir 400 mg, ko lieto iekšķīgi kopā ar uzturu, sadalot divās devās. Ja ribavirīna sākotnējā deva tiek labi panesta, devu var titrēt līdz maksimāli 1000 – 1200 mg dienā (1000 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 75 kg, un 1200 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 75 kg). Ja ribavirīna sākotnējā deva netiek labi panesta, deva ir jāsamazina atbilstoši klīniskajām indikācijām atkarībā no hemoglobīna līmeņa (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Sovaldi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati par pediatriskajiem pacientiem vecumā līdz 12 gadiem nav pieejami.

Lietošanas veids

Apvalkotā tablete paredzēta iekšķīgai lietošanai. Pacienti jāinformē, ka tablete jānorij vesela. Apvalkoto tableti nedrīkst košļāt vai sasmalcināt, jo aktīvajai vielai ir rūgta garša. Tablete jālieto kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti jāapmāca, ka, ja 2 stundu laikā pēc devas lietošanas sākas vemšana, jālieto vēl viena tablete. Ja vemšana sākas vairāk nekā 2 stundas pēc devas lietošanas, papildu deva nav jālieto. Šo ieteikumu pamatā ir dati par sofosbuvīra un GS-331007 uzsūkšanās kinētiku, kas liecina, ka lielākā daļa devas uzsūcas 2 stundu laikā pēc lietošanas.

Ja deva ir izlaista un pagājušas mazāk nekā 18 stundas pēc parastā lietošanas laika, pacientiem jānorāda lietot tableti, cik drīz vien iespējams, un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Ja

pagājušas vairāk nekā 18 stundas, pacientiem jānorāda nogaidīt un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Pacienti jābrīdina, ka nedrīkst lietot dubultu devu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kopā ar spēcīgiem P-gp induktoriem

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) induktori (piemēram, rifampicīns, rifabutin, asinszāles [*Hypericum perforatum*] preparāti, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns). Vienlaicīga lietošana ar tām var būtiski samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un var samazināt Sovaldi iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

Sovaldi nav ieteicams lietot monoterapijā un ir jānozīmē kombinācijā ar citām zālēm C hepatīta infekcijas ārstēšanai. Ja tiek pilnībā pārtraukta ar Sovaldi kombinācijā izmantoto zāļu lietošana, jāpārtrauc arī Sovaldi lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms Sovaldi terapijas uzsākšanas iepazīstieties ar vienlaicīgi lietoto zāļu aprakstiem.

Smaga bradikardija un sirds blokāde

Ja sofosbuvīru lieto kombinācijā ar citu tiešas darbības pretvīrusu līdzekli (*DAA*, tostarp daklatasvīru, simeprevīru un ledipasvīru) un vienlaicīgi lieto amiodaronu kopā ar citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību, vai bez tām, ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem. Mehānisms nav noteikts.

Vienlaicīga lietošana ar amiodaronu sofosbuvīra plus *DAA* klīniskās izstrādes laikā bija ierobežota. Gadījumi var būt potenciāli dzīvībai bīstami, tādēļ pacientiem, kuri lieto Sovaldi un citu *DAA*, amiodaronu drīkst lietot tikai tad, ja ir citu alternatīvu antiaritmisko līdzekļu terapijas nepanesība vai tā ir kontrindicēta. Pacientiem, kuri lieto arī bēta blokatorus vai kuriem ir kāda sirds blakusslimība un/vai progresējusi aknu slimība, līdz ar vienlaicīgu amiodarona lietošanu var pieaugt simptomātiskas bradikardijas risks.

Ja vienlaicīga amiodarona lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, uzsākot lietot Sovaldi un citu *DAA*, pacientus ieteicams rūpīgi uzraudzīt. Pacienti, kuriem noteikts augsts bradikardijas risks, 48 stundas nepārtraukti jāuzrauga atbilstošos klīniskos apstākļos.

Amiodarona garā eliminācijas pusperioda dēļ arī pacientiem, kuri dažu pēdējo mēnešu laikā ir pārtraukuši amiodarona lietošanu un sāks Sovaldi lietot kombinācijā ar citu *DAA*, jāveic atbilstoša uzraudzība.

Visi pacienti, kas lieto Sovaldi un citu *DAA* kombinācijā ar amiodaronu un citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību, vai bez tām, jābrīdina arī par bradikardijas un sirds blokādes simptomiem un jānorāda, ka to parādīšanās gadījumā nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskas konsultācijas.

Iepriekš ārstēti pacienti ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu

Sovaldi nav pētīts 3. fāzes pētījumā iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu. Tādējādi optimālais ārstēšanas ilgums šai populācijai nav noteikts (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Jāapsver šo pacientu ārstēšana un iespēja lietot sofosbuvīra, alfa peginterferona un ribavirīna terapiju ilgāk par 12 nedēļām līdz 24 nedēļām, īpaši tām pacientu apakšgrupām, kurām pastāv viens vai vairāki faktori, kas vēsturiski ir saistīti ar vājāku atbildes reakciju uz interferonu saturošām terapijas shēmām (progresējoša fibroze/ciroze, augsta sākotnējā vīrusu koncentrācija, melnādaino rase, IL28B bez CC alēles genotips).

Pacienti ar CHV infekcijas 5. vai 6. genotipu

Klīniskie dati, kas apstiprinātu Sovaldi lietošanu pacientiem ar CHV infekcijas 5. un 6. genotipu, ir ļoti ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Interferonu nesaturoša terapija pacientiem ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu

Pacientiem ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu 3. fāzes pētījumos nav pētītas interferonu nesaturošas terapijas shēmas kombinācijā ar Sovaldi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Optimālās shēmas un ārstēšanas ilgums nav noteikts. Šīs shēmas vajadzētu lietot tikai tiem pacientiem, kuri nepanes interferona terapiju vai nav tai piemēroti, un kuriem nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Vienlaicīga lietošana ar citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem pret CHV

Sovaldi vienlaicīgi ar citām tiešas darbības pretvīrusu zālēm drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums pārsniedz riskus, pamatojoties uz pieejamiem datiem. Nav datu, kas atbalsētu Sovaldi un telaprevīra vai boceprevīra vienlaicīgu lietošanu. Šāda vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar ribavirīnu grūtniecības laikā

Lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavirīnu vai alfa peginterferonu/ribavirīnu, sievietēm reproduktīvā vecumā vai to vīriešu kārtas partneriem ārstēšanas periodā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, kā norādīts ribavirīna zāļu aprakstā. Papildu informāciju skatīt ribavirīna zāļu aprakstā.

Lietošana kopā ar mēreniem P-gp induktoriem

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā mēreni P-gp induktori (piemēram, okskarbazepīns un modafinils), var samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Sovaldi terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Sovaldi nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Sovaldi drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} < 30$ ml/min/1,73 m²) vai TNS, kam nepieciešama hemodialīze, nav novērtēts. Turklāt atbilstoša deva nav noteikta. Lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavirīnu vai alfa peginterferonu/ribavirīnu pacientiem ar kreatinīna klīrensu (KrKl) < 50 ml/min, skatiet arī ribavirīna zāļu aprakstu (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

CHV/BHV (B hepatīta vīruss) vienlaicīga infekcija

Saņēmti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācijas gadījumiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Dažkārt šie gadījumi beigušies letāli. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Ar BHV/CHV inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Pediatriskā populācija

Sovaldi nav ieteicams lietot pediatrikajiem pacientiem vecumā < 12 gadiem, jo zāļu drošums un efektivitāte šajā populācijā nav pierādīta.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles. Pēc iekšķīgas Sovaldi lietošanas sofosbuvīrs strauji uzsūcas un tiek pakļauts plašam pirmā loka aknu un zarnu trakta metabolismam. Notiekot priekšzāļu intracelulārai hidrolītiskai šķelšanai, ko katalizē enzīmi, tai skaitā karboksilesterāze 1, un turpmākai fosforilācijai, ko katalizē nukleotīdu kināzes, veidojas farmakoloģiski aktīvs uridīna nukleozīda analoga trifosfāts. Galvenais neaktīvais cirkulējošais metabolīts GS-331007, kas nodrošina vairāk nekā 90% no ar zālēm saistītās sistēmiskās iedarbības, veidojas pa ceļiem, kas ir secīgi un paralēli aktīvā metabolīta veidošanās ceļiem. Pats sofosbuvīrs nodrošina apmēram 4% no ar zālēm saistītās sistēmiskās iedarbības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskajos farmakoloģijas pētījumos farmakokinētiskās analīzes nolūkos pētīja gan sofosbuvīru, gan GS-331007.

Atšķirībā no GS-331007 sofosbuvīrs ir zāļu transportvielas P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP) substrāts.

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā spēcīgi P-gp induktori (rifampicīns, rifabutīns, asinszāles preparāti, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns), var būtiski samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Sovaldi terapeitisko iedarbību, tāpēc tās ir kontrindicētas lietošanai kopā ar Sovaldi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā mēreni P-gp induktori (piemēram, okskarbazepīns un modafinils), var samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Sovaldi terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Sovaldi nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-gp un/vai BCRP, var palielināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā, neizraisot GS-331007 plazmas koncentrācijas pieaugumu; tāpēc Sovaldi var lietot kopā ar P-gp un/vai BCRP inhibitoriem. Sofosbuvīrs un GS-331007 nav P-gp un BCRP inhibitori, tāpēc nav sagaidāma zāļu, kas ir šo transportvielu substrāti, iedarbības pastiprināšanās sofosbuvīra un GS-331007 ietekmē.

Sofosbuvīra intracelulāro metabolās aktivācijas ceļu galvenokārt nosaka zemas afinitātes un augstas kapacitātes hidrolīzes un nukleotīdu fosforilēšanās procesi, kurus visticamāk neietekmē vienlaicīga zāļu lietošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kas tiek ārstēti ar K vitamīna antagonistiem

Tā kā ārstēšanas laikā ar Sovaldi var izmainīties aknu darbība, ieteicama rūpīga starptautiskās normalizētās attiecības (INR) rādītāju uzraudzība.

Cita mijiedarbība

Informācija par Sovaldi mijiedarbību ar citām iespējami vienlaicīgi lietotām zālēm ir apkopota turpmāk 5. tabulā (kur pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātās vidējās ģeometriskās vērtības (*geometric least squares mean* – GLSM) 90% ticamības intervāls (TI) atradās „↔”, pārsniedza „↑” vai nesasniedza „↓” iepriekš definētās ekvivalences robežas). Tabula neietver visus iespējamus variantus.

5. tabula. Sovaldi mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C_{max} un C_{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
<i>ANALEPTISKIE LĪDZEKĻI</i>		
Modafinils	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007	Paredzams, ka Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar modafinilu samazina sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Sovaldi terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
<i>ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI</i>		
Amiodarons	Mijiedarbība nav pētīta.	Lietojiet tikai, ja citas alternatīvas nav pieejamas. Ja šīs zāles lieto kopā ar Sovaldi un citu DAA, ieteicama rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
<i>ANTIKOAGULANTI</i>		
K vitamīna antagonisti	Mijiedarbības pētījumi nav veikti.	Lietojot visus K vitamīna antagonistus, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību. Tas ir saistīts ar aknu darbības izmaiņām ārstēšanas laikā ar Sovaldi.
<i>PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI</i>		
Karbamazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↓ GS-331007	Sovaldi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu, spēcīgiem zarnu P-gp induktoriem (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Okskarbazepīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔GS-331007	Paredzams, ka Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar okskarbazepīnu samazina sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Sovaldi terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
PREMIKOBĀKTĒRIJU LĪDZEKĻI		
Rifampicīns ^f (600 mg vienreizēja deva)	<i>Sofosbuvīrs</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NP)	Sovaldi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifampicīnu, spēcīgu zarnu P-gp induktoru (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutinā Rifapentīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007	Sovaldi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifabutinā, spēcīgu zarnu P-gp induktoru (skatīt 4.3. apakšpunktu). Paredzams, ka Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar rifapentīnu samazina sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Sovaldi terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
ĀRSTNIECĪBAS AUGUS SATUROŠI UZTURA BAGĀTINĀTĀJI		
Asinszāles (<i>Hypericum perforatum</i>) preparāti	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007	Sovaldi kontrindicēts lietošanai kopā ar asinszāles preparātu – spēcīgu P-gp induktoru zarnu traktā (skatīt 4.3. apakšpunktu).
CHV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: CHV PROTEĀZES INHIBITORI		
Boceprevīrs (BOC) Telaprevīrs (TPV)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ sofosbuvīrs (TPV) ↔ sofosbuvīrs (BOC) ↔ GS-331007 (TPV vai BOC)	Nav datu par savstarpēju zāļu mijiedarbību, vienlaicīgi lietojot Sovaldi ar boceprevīru vai telaprevīru.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Metadons ^f (Uzturošā metadona terapija [no 30 līdz 130 mg/dienā])	<i>R-metadons</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-metadons</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>Sofosbuvīrs</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C _{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22) C _{min} (NP)	Lietojošot sofosbuvīru un metadonu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai metadona devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns ^e (600 mg vienreizēja deva)	<p><i>Ciklosporīns</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NP)</p> <p><i>Sofosbuvīrs</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NP)</p>	Lietojot sofosbuvīru un ciklosporīnu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai ciklosporīna devas pielāgošana.
Takrolīms ^e (5 mg vienreizēja deva)	<p><i>Takrolīms</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NP)</p> <p><i>Sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NP)</p>	Lietojot sofosbuvīru un takrolīmu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai takrolīma devas pielāgošana.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI		
Efavirenzis ^f (600 mg reizi dienā) ^d	<p><i>Efavirenzis</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>Sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NP)</p>	Lietojot sofosbuvīru un efavirenzu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai efavirenza devas pielāgošana.
Emtricitabīns ^f (200 mg reizi dienā) ^d	<p><i>Emtricitabīns</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>Sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NP)</p>	Lietojot sofosbuvīru un emtricitabīnu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai emtricitabīna devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
Tenofovīra dizoproksila fumarāts ^f (300 mg reizi dienā) ^d	<p><i>Tenofovīrs</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>Sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NP)</p>	Lietojot sofosbuvīru un tenofovīra dizoproksila fumarātu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai tenofovīra dizoproksila fumarāta devas pielāgošana.
Rilpivirīns ^f (25 mg reizi dienā)	<p><i>Rilpivirīns</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>Sofosbuvīrs</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NP)</p>	Lietojot sofosbuvīru un rilpivirīnu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai rilpivirīna devas pielāgošana.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: HIV PROTEĀZES INHIBITORI		
Ar ritonavīru papildināts darunavīrs ^f (800/100 mg reizi dienā)	<p><i>Darunavīrs</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>Sofosbuvīrs</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NP)</p>	Lietojot sofosbuvīru un darunavīru vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai darunavīra (papildināta ar ritonavīru) devas pielāgošana.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: INTEGRĀZES INHIBITORI		
Raltegravīrs ^f (400 mg divas reizes dienā)	<p><i>Raltegravīrs</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>Sofosbuvīrs</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NP)</p>	Lietojot sofosbuvīru un raltegravīru vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai raltegravīra devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
IEKŠĶĪGI LIETOJAMI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Norgestimāts/etinilestradiols	<p><i>Norgestromīns</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NP)</p> <p><i>Norgestrels</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NP)</p> <p><i>Etinilestradiols</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NP)</p>	Lietojot sofosbuvīru un norgestimātu/etinilestradiolu vienlaicīgi, nav nepieciešama norgestimāta/etinilestradiola devas pielāgošana.

NP = nav pieejams/neattiecas

a. Vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētisko rādītāju vidējā attiecība (90% TI) ar/bez sofosbuvīra un sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētisko rādītāju vidējā attiecība ar/bez vienlaicīgi lietotajām zālēm. Nav ietekmes = 1,00

b. Visi mijiedarbības pētījumi veikti veselīgiem brīvprātīgajiem

c. Salīdzinājumam par pamatu izmantota vēsturiskā kontrole

d. Lietots kā Atripila

e. Bioekvivalences robeža 80%-125%

f. Ekvivalences robeža 70%-143%

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavirīnu vai alfa peginterferonu/ribavirīnu, pacientēm un vīriešu kārtas pacientu partnerēm ārkārtīgi rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Visām dzīvnieku sugām saskarsmē ar ribavirīnu novērota būtiska teratogēna un/vai embriocīda iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā vai to vīriešu kārtas partneriem ārstēšanas periodā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, kā norādīts ribavirīna zāļu aprakstā. Papildu informāciju skatīt ribavirīna zāļu aprakstā.

Grūtniecība

Dati par sofosbuvīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti. Analizējot lielākās testētās devas, žurkām un trušiem netika konstatēta ietekme uz augļa attīstību. Tomēr nav bijis iespējams pilnībā paredzēt sofosbuvīra iedarbības robežas žurkām, salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Sovaldi lietošanas grūtniecības laikā.

Tomēr, ja ribavirīns tiek lietots vienlaicīgi ar sofosbuvīru, jāņem vērā kontraindikācijas par ribavirīna lietošanu grūtniecības laikā (skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sofosbuvīrs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakokinētiskie dati dzīvniekiem liecina par metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc Sovaldi nav ieteicams zīdīšanas laikā.

Fertilitāte

Dati par Sovaldi ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sovaldi mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ziņots par nespēku un koncentrēšanās grūtībām, reiboni un neskaidru redzi, lietojot sofosbuvīru kopā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums pieaugušajiem

Lietojošajiem sofosbuvīru kombinācijā ar ribavīrīnu vai alfa peginterferonu un ribavīrīnu, biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības atbilda sagaidāmajam ribavīrīna un alfa peginterferona terapijas drošuma profilam, un netika novērotas sagaidāmo nevēlamo blakusparādību biežuma vai smaguma pieaugums.

Nevēlamo blakusparādību izvērtējuma pamatā ir datu apkopojums no pieciem 3. fāzes klīniskajiem pētījumiem (kontrolētiem un nekontrolētiem).

Nevēlamo blakusparādību dēļ terapija tika pilnībā pārtraukta 1,4% pacientu placebo grupā, 0,5% pacientu sofosbuvīra + ribavīrīna grupā, lietojot zāles 12 nedēļas, 0% pacientu sofosbuvīra + ribavīrīna grupā, lietojot zāles 16 nedēļas, 11,1% pacientu alfa peginterferona + ribavīrīna grupā, lietojot zāles 24 nedēļas, un 2,4% pacientu sofosbuvīra + alfa peginterferona + ribavīrīna grupā, lietojot zāles 12 nedēļas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Sovaldi galvenokārt tika pētīts kombinācijā ar ribavīrīnu un ar/bez alfa peginterferona. Šajā kombinācijā sofosbuvīram specifiskas nevēlamās blakusparādības netika konstatētas. Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas saņem sofosbuvīru un ribavīrīnu vai sofosbuvīru, ribavīrīnu un alfa peginterferonu, bija nespēks, galvassāpes, slikta dūša un bezmiegs.

Turpmāk norādītas nevēlamās blakusparādības, lietojot sofosbuvīru kombinācijā ar ribavīrīnu vai kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu (6. tabula). Nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

6. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības, lietojot sofosbuvīru kombinācijā ar ribavīrīnu vai ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu

Biežums	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infekcijas un infestācijas</i>		
Bieži	nazofaringīts	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
Ļoti bieži	pazemināta hemoglobīna koncentrācija	anēmija, neitropēnija, samazināts limfocītu skaits, samazināts trombocītu skaits
Bieži	anēmija	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		
Ļoti bieži		samazināta ēstgriba
Bieži		ķermeņa masas samazināšanās
<i>Psihiskie traucējumi</i>		
Ļoti bieži	bezmiegs	bezmiegs
Bieži	depresija	depresija, trauksme, nemiers
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		
Ļoti bieži	galvassāpes	reibonis, galvassāpes
Bieži	koncentrēšanās grūtības	migrēna, atmiņas traucējumi, koncentrēšanās grūtības

Biežums	SOF^a + RBV^b	SOF + PEG^c + RBV
<i>Acu bojājumi</i>		
Bieži		neskaidra redze
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		
Ļoti bieži		aizdusa, klepus
Bieži	aizdusa, aizdusa pie slodzes, klepus	aizdusa pie slodzes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Ļoti bieži	slikta dūša	caureja, slikta dūša, vemšana
Bieži	diskomforts vēderā, aizcietējumi, dispepsija	aizcietējumi, sausums mutē, gastroezofageāls reflukss
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		
Ļoti bieži	paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs	paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Ļoti bieži		izsitumi, nieze
Bieži	alopēcija, sausa āda, nieze	alopēcija, sausa āda
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		
Ļoti bieži		sāpes locītavās, sāpes muskuļos
Bieži	sāpes locītavās, sāpes mugurā, muskuļu spazmas, sāpes muskuļos	sāpes mugurā, muskuļu spazmas
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
Ļoti bieži	nespēks, aizkaitināmība	drebuļi, nespēks, gripai līdzīgi simptomi, aizkaitināmība, sāpes, drudzis
Bieži	drudzis, astēnija	sāpes krūtīs, astēnija

a. SOF = sofosbuvīrs; b. RBV = ribavīrīns; c. PEG = alfa peginterferons.

Citas īpašās populācijas

HIV/CHV vienlaicīga infekcija

Sofosbuvīra un ribavīrina drošuma profils pieaugušiem pacientiem ar CHV/HIV vienlaicīgu infekciju bija līdzīgs zāļu drošuma profilam pacientiem ar CHV monoinfekciju, kurus ārstēja ar sofosbuvīru un ribavīrīnu 3. fāzes klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija

Sofosbuvīra un ribavīrina drošuma profils ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem, kuriem paredzēta aknu transplantācija, bija līdzīgs zāļu drošuma profilam pacientiem, kurus ārstēja ar sofosbuvīru un ribavīrīnu 3. fāzes klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu transplantācijas saņēmēji

Sofosbuvīra un ribavīrina drošuma profils pieaugušajiem aknu transplantācijas saņēmējiem ar hronisku C hepatītu bija līdzīgs zāļu drošuma profilam pacientiem, kurus ārstēja ar sofosbuvīru un ribavīrīnu 3. fāzes klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pētījumā 0126 hemoglobīna līmeņa samazināšanos ārstēšanas laikā novēroja ļoti bieži; 32,5% (13 no 40 pacientiem) novēroja hemoglobīna līmeņa samazināšanos līdz < 10 g/dl, 1 pacientam novēroja samazināšanos līdz < 8,5 g/dl. Astoņi pacienti (20%) saņēma epoetīnu un/vai asins produktus. 5 pacientiem (12,5%) pētījuma zāļu lietošana tika pārtraukta, modificēta vai pārtraukta nevēlamu blakusparādību dēļ.

Pediātriskā populācija

Sovaldi drošuma un efektivitātes profils pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem ir balstīts uz datiem, kas iegūti no 50 pacientiem, kuri tika ārstēti ar Sovaldi un ribavīrīnu 12 nedēļas (2. genotipa pacienti) un 24 nedēļas (3. genotipa pacienti) 2. fāzes atklātā klīniskajā pētījumā. Novērotās nevēlamās blakusparādības bija atbilstošas tām, kas tika novērotas klīniskajos pētījumos ar Sovaldi un ribavīrīnu pieaugušajiem (skatīt 6. tabulu).

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Sirds aritmijas

Ja sofosbuvīru lieto kombinācijā ar citu DAA (tostarp daklatasvīru, simeprevīru un ledipasvīru) un vienlaicīgi lieto amiodaronu un/vai citas zāles, kas palēnina sirdsdarbību (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā dokumentētā sofosbuvīra deva ir vienreizēja supratherapeitiska deva – 1200 mg, 59 veselām personām. Lietojot šādu devu, pētījumā nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi, un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga pacientiem placebo grupā un grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg sofosbuvīra. Lielāku devu iedarbība nav zināma.

Nav pieejami specifiski antidoti lietošanai Sovaldi pārdozēšanas gadījumā. Pēc pārdozēšanas pacientu nepieciešams novērot, lai izvērtētu iespējamo toksicitāti. Ārstēšana Sovaldi pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, ieskaitot vitālo pazīmju un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Ar hemodialīzes palīdzību iespējams efektīvi izvadīt (53% izvades koeficients) no organisma galveno cirkulējošo metabolītu GS-331007. 4 stundu ilgā hemodialīzes seansā izdalījās aptuveni 18% no lietotās devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: tiešas darbības pretvīrusu līdzeklis; ATĶ kods: J05AX15

Darbības mehānisms

Sofosbuvīrs inhibē CHV NS5B RNS-atkarīgo RNS polimerāzi, kurai ir būtiska loma vīrusa replikācijā, un iedarbojas uz visiem genotipiem. Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles, kas intracelulāri metabolizējas par farmakoloģiski aktīvu uridīna analoga trifosfātu (GS-461203), kas savukārt var iekļauties CHV RNS, ar NS5B polimerāzi un kļūt par ķēdes terminatoru. Bioķīmiskajā raudzē GS-461203 inhibēja CHV 1.b, 2.a, 3.a un 4.a genotipa rekombinantās NS5B polimerāzes aktivitāti ar 50% inhibējošās koncentrācijas (IC_{50}) vērtību intervālā no 0,7 līdz 2,6 μ M. GS-461203 (sofosbuvīra aktīvais metabolīts) neinhibē cilvēka DNS un RNS polimerāzes vai mitohondriju RNS polimerāzi.

Pretvīrusu aktivitāte

CHV replikonu testos sofosbuvīra efektīvās koncentrācijas (EC_{50}) vērtības pret pilna garuma 1.a, 1.b, 2.a, 3.a un 4.a genotipa replikoniem bija, attiecīgi, 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 un 0,04 μ M, un sofosbuvīra EC_{50} vērtības pret himēriskiem 1.b genotipa replikoniem, kas kodēja NS5B 2.b, 5.a vai 6.a genotipā, bija no 0,014 līdz 0,015 μ M. Vidējās sofosbuvīra \pm SD EC_{50} vērtības pret himēriskiem replikoniem, kas kodēja NS5B secības klīniskajos izolātos, bija $0,068 \pm 0,024$ μ M 1.a genotipa gadījumā (n = 67), $0,11 \pm 0,029$ μ M 1.b genotipa gadījumā (n = 29), $0,035 \pm 0,018$ μ M 2. genotipa gadījumā (n = 15) un $0,085 \pm 0,034$ μ M 3.a genotipa gadījumā (n = 106). Šajos testos *in vitro* sofosbuvīra pretvīrusu aktivitāte pret retāk sastopamo 4., 5. un 6. genotipu bija līdzīga aktivitātei, ko novēroja pret 1., 2. un 3. genotipu.

Cilvēka seruma klātbūtnē 40% koncentrācijā neietekmēja sofosbuvīra anti-CHV aktivitāti.

Rezistence

Šūnu kultūrā

Šūnu kultūrā tika izdalīti daudzu genotipu, tai skaitā 1.b, 2.a, 2.b, 3.a, 4.a, 5.a un 6.a, CHV replikoni ar samazinātu jutību pret sofosbuvīru. Visos izmeklētajos replikonu genotipos samazināta jutība pret sofosbuvīru tika saistīta ar primāro NS5B S282T substitūcijas mutāciju. Tēmēta S282T substitūcijas mutaģenēze 8 genotipu replikonos izraisīja 2 līdz 18 kārtēju jutības samazināšanos pret sofosbuvīru un samazināja replikācijas virālo kapacitāti par 89% līdz 99% salīdzinājumā ar atbilstošo savvaļas tipu. Bioķīmiskajās raudzēs 1.b, 2.a, 3.a un 4.a genotipu rekombinantā NS5B polimerāze ar

S282T substitūcijas mutāciju uzrādīja mazāku jutību pret GS-461203 salīdzinājumā ar atbilstošajiem savvaļas tipiem.

Klīniskajos pētījumos – pieaugušajiem

Veicot apkopoto datu analīzi 991 pacientam, kuri 3. fāzes pētījumos saņēma sofosbuvīru, 226 pacienti atbilda rezistences analīzes kritērijiem – viroloģiskai neveiksmei vai agrīnai pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanai un CHV RNS > 1000 SV/ml. NS5B secības pēc sākotnējā stāvokļa bija pieejamas 225 no 226 pacientiem, bet padziļinātas sekvencēšanas dati (testa robežsliekšnis 1%) bija pieejami 221 pacientam. Veicot padziļināto sekvencēšanu vai populācijas sekvencēšanu, nevienam no šiem pacientiem netika atrasta ar rezistenci pret sofosbuvīru asociētā S282T substitūcijas mutācija. 2. fāzes pētījumā vienam pacientam, kas lietoja Sovaldi monoterapiju, konstatēja S282T substitūciju NS5B polimerāzē. Šai personai sākotnējā stāvoklī konstatēja < 1% CHV S282T un izveidojusies S282T (> 99%) 4 nedēļas pēc ārstēšanas 13,5 reizes mainīja sofosbuvīra EC₅₀ un samazināja replikācijas virālo kapacitāti. Nākamo 8 nedēļu laikā S282T substitūcija mainījās uz savvaļas tipu, un 12 nedēļas pēc ārstēšanas to vairs nevarēja noteikt ar padziļinātās sekvencēšanas metodi.

3. fāzes klīniskajos pētījumos vairākiem CHV inficētiem pacientiem ar 3. genotipu recidīva paraugos pēc ārstēšanas konstatēja divas NS5B substitūcijas – L159F un V321A. Personām, kurām konstatēja šīs substitūcijas, izmaiņas izolātos attiecībā uz fenotipiskās jutības rādītājiem pret sofosbuvīru un ribavirīnu nekonstatēja. Turklāt S282R un L320F substitūcijas tika konstatētas ārstēšanas laikā, ar padziļināto sekvencēšanu personai pirms transplantācijas, kurai bija daļēja atbildes reakcija pret ārstēšanu. Šo atklājumu klīniskā nozīme nav zināma.

Sākotnējā stāvokļa CHV polimorfismu ietekme uz ārstēšanas iznākumu

Pieaugušo populācija

3. fāzes pētījumos 1292 pacientiem tika iegūtas sākotnējā stāvokļa NS5B secības, izmantojot populācijas sekvencēšanu, un nevienai no personām ar pieejamu sākotnējā stāvokļa secību nekonstatēja S282T substitūcijas mutāciju. Analizējot sākotnējā stāvokļa polimorfismu ietekmi uz ārstēšanas iznākumu, netika konstatēta statistiski nozīmīga saistība starp kāda CHV NS5B varianta esamību sākotnējā stāvoklī un ārstēšanas iznākumu.

Pediātriskā populācija

2. fāzes pētījumā 47 pacientiem tika iegūtas sākuma stāvokļa NS5B secības. Starp šīm vienam pacientam tika atklāta NS5B RAV substitūcija (F289L). Šis patients sasniedz SVR12.

Krusteniskā rezistence

CHV replikoni, kuriem konstatēta ar rezistenci pret sofosbuvīru asociētā S282T substitūcijas mutācija, bija pilnībā jutīgi pret citu klašu anti-CHV līdzekļiem. Sofosbuvīrs saglabāja aktivitāti pret NS5B L159F un L320F substitūcijas mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret citiem nukleozīdu inhibitoriem. Sofosbuvīrs saglabāja pilnu aktivitāti pret substitūcijas mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem ar atšķirīgu darbības mehānismu, piemēram, NS5B nenuklozīdu inhibitoriem, NS3 proteāžu inhibitoriem un NS5A inhibitoriem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sofosbuvīra efektivitāte tika novērtēta piecos 3. fāzes pētījumos, kuros kopumā piedalījās 1568 pieaugušie pacienti ar hroniska C hepatīta 1. līdz 6. genotipu. Vienā pētījumā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar hroniska C hepatīta 1., 4., 5. vai 6. genotipu un lietoja sofosbuvīru kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavirīnu, bet pārējos četros pētījumos piedalījās pacienti ar hroniska C hepatīta 2. vai 3. genotipu un saņēma sofosbuvīru kombinācijā ar ribavirīnu – vienā pētījumā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti, otrajā pētījumā piedalījās pacienti, kas nepanesa interferona terapiju, nebija piemēroti vai to nevēlējās, trešajā pētījumā iekļāva pacientus, kas iepriekš bija saņēmuši interferonu saturošu terapijas kursu, bet ceturtajā visi pacienti, neskatoties uz iepriekšēju terapiju anamnēzē vai spēju saņemt ārstēšanu ar interferonu. Pacientiem, kas piedalījās šajos pētījumos, bija kompensēta aknu slimība, ieskaitot cirozi. Sofosbuvīra deva bija 400 mg reizi dienā. Ribavirīna deva tika noteikta atkarībā no ķermeņa masas un bija 1000-1200 mg dienā, sadalot divās daļās, un alfa-2a peginterferona deva bija 180 µg nedēļā, ja nepieciešams. Ārstēšanas ilgums visos

pētījumos bija iepriekš noteikts, un to neietekmēja pacienta CHV RNS līmenis (ārstēšanas algoritms bez atbildes reakcijas vērtēšanas).

Klīnisko pētījumu laikā CHV RNS līmeni plazmā mērīja ar *COBAS TaqMan* CHV testu (2.0 versija), paredzētu lietošanai ar *High Pure System*. Testa zemākais nosakāmais līmenis (*lower limit of quantification* – LLOQ) bija 25 SV/ml. Primārais mērķa kritērijs CHV ārstēšanas efektivitātes izvērtēšanā visos pētījumos bija noturīga viroloģiskā atbildes reakcija (NVAR), kas tika definēta kā CHV RNS līmenis, kas mazāks par LLOQ 12 nedēļas pēc ārstēšanas beigām (NVAR12).

Klīniskie pētījumi pacientiem ar hroniska C hepatīta 1., 4., 5. un 6. genotipu

Iepriekš neārstēti pieaugušie pacienti – NEUTRINO (pētījums Nr. 110)

NEUTRINO bija atklāta tipa, vienas grupas pētījums, kurā iepriekš neārstēti pacienti ar CHV infekcijas 1., 4., 5. vai 6. genotipu lietoja sofosbuvīru kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu 12 nedēļas.

Ārstēto pacientu (n = 327) mediānais vecums bija 54 gadi (intervāls: 19 līdz 70); 64% bija vīrieši; 79% piederēja baltajai rasei; 17% piederēja melnādaino rasei; 14% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 29 kg/m² (intervāls: 18 līdz 56 kg/m²); 78% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks par 6 log₁₀ SV/ml; 17% bija ciroze; 89% bija CHV 1. genotips un 11% bija CHV 4., 5. vai 6. genotips. 7. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija sofosbuvīra + alfa peginterferona + ribavīrīna lietotāju grupā.

7. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija NEUTRINO pētījumā

	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas (n = 327)
Kopējais NVAR12 biežums	91% (296/327)
Iznākums pacientiem bez NVAR12	
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/327
Recidīvs ^a	9% (28/326)
Cits ^b	1% (3/327)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).

8. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija noteiktām apakšgrupām.

8. tabula. NVAR12 noteiktām apakšgrupām NEUTRINO pētījumā

	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas (n = 327)
Genotips	
1. genotips	90% (262/292)
4., 5. vai 6. genotips	97% (34/35)
Ciroze	
Nē	93% (253/273)
Jā	80% (43/54)
Rase	
Melnādainie	87% (47/54)
Nav melnādainie	91% (249/273)

NVAR12 tika sasniegta vienādi bieži gan pacientiem ar IL28B C/C alēli sākotnējā stāvoklī [94/95 (99%)], gan pacientiem bez C/C (C/T vai T/T) alēles [202/232 (87%)] sākotnējā stāvoklī.

27 no 28 pacientiem ar CHV 4. genotipu sasniedza NVAR12. Šajā pētījumā viena persona ar CHV infekcijas 5. genotipu un visi seši pacienti ar 6. genotipu sasniedza NVAR12.

Klīniskie pētījumi pacientiem ar hroniska C hepatīta 2. un 3. genotipu

Iepriekš neārstēti pieaugušie – FISSION (pētījums Nr. 1 231)

FISSION bija randomizēts, atklāta tipa, aktīvi kontrolēts pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar CHV infekcijas 2. vai 3. genotipu un kurā salīdzināja 12 nedēļu ilgu sofosbuvīra un ribavirīna terapiju ar 24 nedēļu ilgu alfa-2a peginterferona un ribavirīna terapiju. Sofosbuvīra + ribavirīna grupā ribavirīna deva bija 1000-1200 mg/dienā atkarībā no ķermeņa masas, bet alfa-2a peginterferona + ribavirīna grupā ribavirīna deva bija 800 mg/dienā neatkarīgi no ķermeņa masas. Pacientus randomizēja attiecībā 1:1 un stratificēja pēc cirozes (esamība pret neesamību), CHV genotipa (2. pret 3.) un CHV RNS līmeņa sākotnējā stāvoklī ($< 6 \log_{10}$ SV/ml pret $\geq 6 \log_{10}$ SV/ml). Aptuvenā iekļaušanas attiecība pacientiem ar CHV 2. un 3. genotipu bija 1:3.

Ārstēto pacientu (n = 499) mediānais vecums bija 50 gadi (intervāls: 19 līdz 77); 66% bija vīrieši; 87% piederēja baltajai rasei; 3% piederēja melnādaino rasei; 14% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 28 kg/m² (intervāls: 17 līdz 52 kg/m²); 57% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks par $6 \log_{10}$ SV/ml; 20% bija ciroze; 72% bija CHV 3. genotips. 7. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija sofosbuvīra + ribavirīna un alfa peginterferona + ribavirīna grupās.

9. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija FISSION pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 256)^a	PEG+RBV 24 nedēļas (n = 243)
Kopējais NVAR12 biežums	67% (171/256)	67% (162/243)
2. genotips	95% (69/73)	78% (52/67)
3. genotips	56% (102/183)	63% (110/176)
Iznākums pacientiem bez NVAR12		
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Recidīvs ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Cits ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Efektivitātes analīzē iekļauti 3 pacienti ar rekombinanto CHV 2./1. genotipa infekciju.

b. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni $< \text{LLOQ}$ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

c. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).

Atšķirība kopējā NVAR12 biežumā starp sofosbuvīra + ribavirīna un alfa peginterferona + ribavirīna lietotāju grupām bija 0,3% (95% ticamības intervāls: -7,5% līdz 8,0%), un pētījums atbilda iepriekš noteiktajam līdzvērtīgas efektivitātes kritērijam.

10. tabulā atbilstoši CHV genotipam norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pacientiem ar cirozi sākotnējā stāvoklī.

10. tabula. NVAR12 biežums atkarībā no cirozes un genotipa FISSION pētījumā

	2. genotips		3. genotips	
	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 73)^a	PEG+RBV 24 nedēļas (n = 67)	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 183)	PEG+RBV 24 nedēļas (n = 176)
Ciroze				
Nē	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Jā	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. Efektivitātes analīzē iekļauti 3 pacienti ar rekombinanto CHV 2./1. genotipa infekciju.

Pieauguši pacienti, kuri nepanesa interferonu, nebija tam piemēroti vai nevēlējās to lietot – POSITRON (pētījums Nr. 107)

POSITRON bija randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā 12 nedēļas ilgu sofosbuvīra un ribavirīna terapiju (n = 207) salīdzināja ar placebo (n = 71) pacientiem, kuri nepanesa interferonu, nebija tam piemērotas vai nevēlējās to lietot. Pacientus randomizēja attiecībā 3:1 un stratificēja pēc cirozes (esamība pret neesamību).

Ārstēto pacientu (n = 278) mediānais vecums bija 54 gadi (intervāls: 21 līdz 75); 54% bija vīrieši; 91% piederēja baltajai rasei; 5% piederēja melnādaino rasei; 11% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 28 kg/m² (intervāls: 18 līdz 53 kg/m²); 70% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks par 6 log₁₀ SV/ml; 16% bija ciroze; 49% bija CHV 3. genotips. No pacientiem, kas piedalījās pētījumā, 9% bija interferona nepanesamība, 44% nebija piemēroti interferona lietošanai un 47% nevēlējās lietot interferonu. Vairums pacientu iepriekš nebija saņēmuši anti-CHV terapiju (81,3%). 11. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija sofosbuvīra + ribavirīna grupā un placebo lietotāju grupā.

11. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija POSITRON pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 207)	Placebo 12 nedēļas (n = 71)
Kopējais NVAR12 biežums	78% (161/207)	0/71
2. genotips	93% (101/109)	0/34
3. genotips	61% (60/98)	0/37
Iznākums pacientiem bez NVAR12		
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/207	97% (69/71)
Recidīvs ^a	20% (42/205)	0/0
Cits ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).

NVAR12 biežums sofosbuvīra + ribavirīna lietotāju grupā bija statistiski nozīmīgi lielāks salīdzinājumā ar placebo grupu (p < 0,001).

12. tabulā norādīta apakšgrupu analīze, vērtējot pēc genotipa, cirozes esamības un iemesliem, kāpēc netika uzsākta interferona terapija.

12. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās POSITRON pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas	
	2. genotips (n = 109)	3. genotips (n = 98)
Ciroze		
Nē	92% (85/92)	68% (57/84)
Jā	94% (16/17)	21% (3/14)
Interferona nelietošanas iemesli		
Nepiemērotība	88% (36/41)	70% (33/47)
Nepanesamība	100% (9/9)	50% (4/8)
Nevēlēšanās	95% (56/59)	53% (23/43)

Iepriekš ārstēti pieaugušie – FUSION (pētījums Nr. 108)

FUSION bija randomizēts, dubultakls pētījums, kurā salīdzināja 12 un 16 nedēļas ilgas sofosbuvīra un ribavirīna terapijas efektivitāti pacientiem, kuriem iepriekš nebija izdevies sasniegt NVAR, saņemot interferonu saturošu terapiju (recidīvs vai netika sasniegta atbildes reakcija). Pacientus randomizēja attiecībā 1:1 un stratificēja pēc cirozes (esamība pret neesamību) un CHV genotipa (2. pret 3.).

Ārstēto pacientu (n = 201) mediānais vecums bija 56 gadi (intervāls: 24 līdz 70); 70% bija vīrieši; 87% piederēja baltajai rasei; 3% piederēja melnādaino rasei; 9% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 29 kg/m² (intervāls: 19 līdz 44 kg/m²); 73% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks nekā 6 log₁₀ SV/ml; 34% bija ciroze; 63% bija CHV 3. genotips; 75% iepriekš bija novērots slimības recidīvs. 13. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pēc 12 un 16 sofosbuvīra + ribavirīna lietošanas nedēļām.

13. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija FUSION pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 103)^a	SOF+RBV 16 nedēļas (n = 98)^a
Kopējais NVAR12 biežums	50% (51/103)	71% (70/98)
2. genotips	82% (32/39)	89% (31/35)
3. genotips	30% (19/64)	62% (39/63)
Iznākums pacientiem bez NVAR12		
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/103	0/98
Recidīvs ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Cits ^c	3% (3/103)	0/98

a. Efektivitātes analīzē iekļauti 6 pacienti, ar rekombinanto CHV 2./1. genotipa infekciju.

b. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

c. Grupā „Citi” tika iekļauti pacienti, kas nerasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).

14. tabulā norādīta genotipu apakšgrupu analīze attiecībā uz cirozes esamību un atbildes reakciju uz iepriekšējo CHV terapiju.

14. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās FUSION pētījumā

	2. genotips		3. genotips	
	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 39)	SOF+RBV 16 nedēļas (n = 35)	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 64)	SOF+RBV 16 nedēļas (n = 63)
Ciroze				
Nē	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Jā	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Atbildes reakcija uz iepriekšējo CHV terapiju				
Recidīvs	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Nebija atbildes reakcijas	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Iepriekš neārstēti un iepriekš ārstēti pieaugušie – VALENCE (pētījums 133)

VALENCE bija 3. fāzes pētījums, kurā izvērtēja sofosbuvīra lietošanu kombinācijā ar ribavīrīnu, kura deva tika noteikta atkarībā no ķermeņa masas, iepriekš neārstētiem pacientiem vai pacientiem, kuriem iepriekš nebija izdevies sasniegt NVAR, saņemot interferonu saturošu terapiju, ar CHV infekcijas 2. vai 3. genotipu, tajā skaitā pacientiem ar kompensētu cirozi. Pētījums tika izstrādāts, lai 12 nedēļas tiešā veidā salīdzinātu sofosbuvīru un ribavīrīnu pret placebo. Tomēr, pamatojoties uz ienākošajiem datiem, pētījumu padarīja par atklātu un visi CHV 2. genotipa pacienti turpināja saņemt sofosbuvīru un ribavīrīnu 12 nedēļas, bet CHV 3. genotipa pacientu ārstēšana tika pagarināta līdz 24 nedēļām. Izmaiņu veikšanas laikā vienpadsmit CHV 3. genotipa pacientiem 12 nedēļu ārstēšana ar sofosbuvīru un ribavīrīnu bija jau pabeigta.

Ārstēto pacientu (n = 419) mediānais vecums bija 51 gads (intervāls: 19 līdz 74); 60% bija vīrieši; mediānais ķermeņa masas indekss bija 25 kg/m² (intervāls: 17 līdz 44 kg/m²); vidējais CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija 6,4 log₁₀ SV/ml; 21% bija ciroze; 78% bija CHV 3. genotips; 65% iepriekš bija novērots slimības recidīvs. 15. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pēc 12 un 24 sofosbuvīra + ribavīrīna lietošanas nedēļām.

Tabulās nav iekļauti dati par personām, kas lietoja placebo, jo neviena persona nerasniedza NVAR12.

15. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija VALENCE pētījumā

	2. genotips SOF+RBV 12 nedēļas (n = 73)	3. genotips SOF+RBV 12 nedēļas (n = 11)	3. genotips SOF+RBV 24 nedēļas (n = 250)
Kopējais NVAR12 biežums	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Iznākums pacientiem bez NVAR12			
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recidīvs ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Cits ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” tika iekļauti pacienti, kas nerasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).

16. tabulā norādīta genotipu apakšgrupu analīze attiecībā uz cirozes esamību un iepriekšēju CHV terapiju.

16. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās VALENCE pētījumā

	2. genotips SOF+RBV 12 nedēļas (n = 73)	3. genotips SOF+RBV 24 nedēļas (n = 250)
Iepriekš neārstēti	97% (31/32)	93% (98/105)
Bez cirozes	97% (29/30)	93% (86/92)
Ar cirozi	100% (2/2)	92% (12/13)
Iepriekš ārstēti	90% (37/41)	77% (112/145)
Bez cirozes	91% (30/33)	85% (85/100)
Ar cirozi	88% (7/8)	60% (27/45)

NVAR12 saskaņa ar NVAR24

Saskaņa starp NVAR12 un NVAR24 (NVAR 24 nedēļas pēc ārstēšanas beigām) pēc sofosbuvīra lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu vai ribavirīnu un pegilēto interferonu liecina par pozitīvu prognozējamo vērtību 99% apmērā un negatīvu prognozējamo vērtību 99% apmērā.

Klīniskā efektivitāte un drošums īpašās populācijās

Pieaugušie pacienti ar CHV/HIV vienlaicīgu infekciju – PHOTON-1 (123 pētījums)

Sofosbuvīra lietošana tika pētīta atklāta tipa klīniskajā pētījumā, kurā izvērtēja 12 vai 24 nedēļas ilgās sofosbuvīra un ribavirīna terapijas drošumu un efektivitāti pacientiem ar 1., 2. vai 3. genotipa hroniska C hepatīta un HIV-1 vienlaicīgu infekciju. Pacienti ar 2. vai 3. genotipu bija gan iepriekš ārstēti, gan neārstēti, bet pacienti ar 1. genotipu bija iepriekš neārstēti. Ārstēšanas ilgums bija 12 nedēļas iepriekš neārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 2. vai 3. genotipu un 24 nedēļas iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 3. genotipu, kā arī pacientiem ar CHV infekcijas 1. genotipu. Pacienti saņēma 400 mg sofosbuvīra un ribavirīna devu atkarībā no ķermeņa masas (1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 75 kg vai 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg). Daļa pacientu nesaņēma antiretrovirālu ārstēšanu (CD4+ šūnu skaits > 500 šūnas/mm³), bet pārējiem bija panākta viroloģiska HIV-1 supresija (CD4+ šūnu skaits > 200 šūnas/mm³). Uzņemšanas laikā 95% pacientu saņēma antiretrovirālu ārstēšanu. Provizoriskskie NVAR12 dati ir pieejami par 210 pacientiem.

17. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pēc genotipa un iepriekšējas CHV terapijas.

17. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija PHOTON-1 pētījumā

	2./3. genotipa iepriekš neārstēti SOF+RBV 12 nedēļas (n = 68)	2./3. genotipa iepriekš ārstēti SOF+RBV 24 nedēļas (n = 28)	1. genotipa iepriekš neārstēti SOF+RBV 24 nedēļas (n = 114)
Kopējais NVAR12 biežums	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Iznākums pacientiem bez NVAR12			
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recidīvs ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Cits ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” tika iekļauti pacienti, kas nerasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts novērošanas periods).

18. tabulā norādīta genotipu apakšgrupu analīze attiecībā uz cirozes esamību.

18. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās PHOTON-1 pētījumā

	CHV 2. genotips		CHV 3. genotips	
	SOF+RBV 12 nedēļas IN (n = 26)	SOF+RBV 24 nedēļas IĀ (n = 15)	SOF+RBV 12 nedēļas IN (n = 42)	SOF+RBV 24 nedēļas IĀ (n = 13)
Kopumā	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Bez cirozes	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Ciroze	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

IN = iepriekš neārstēti; IĀ = iepriekš ārstēti.

Pieaugušie pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija – 2025 pētījums

Sofosbuvīra lietošana CHV inficētiem pacientiem, kuriem paredzēta aknu transplantācija, tika pētīta atklāta tipa klīniskajā pētījumā, vērtējot sofosbuvīra un ribavirīna terapijas drošumu un efektivitāti pirms transplantācijas CHV reinfekcijas novēršanai. Primārais pētījuma mērķa kritērijs bija viroloģiskā atbildes reakcija pēc transplantācijas (pTVAR, CHV RNS < LLOQ 12 nedēļas pēc transplantācijas). CHV inficēti pacienti ar hepatocelulāro karcinomu (HCK) un atbilstību MILAN kritērijiem neatkarīgi no genotipa saņēma 400 mg sofosbuvīra un 1000-1200 mg ribavirīna dienā maksimāli 24 nedēļas, kas vēlāk tika pagarinātas uz 48 nedēļām vai līdz aknu transplantācijai, atkarībā no tā, kas bija pirmais. Starposma analīze tika veikta 61 pacientam pēc sofosbuvīra un ribavirīna lietošanas; vairumam pacientu bija CHV 1. genotips, 44 pacientam novērtējums pēc CPT bija A klase un 17 pacientiem – B klase. No analīzē iekļautā 61 pacienta 44 pacientiem tika veikta aknu transplantācija pēc sofosbuvīra un ribavirīna terapijas laika posmā līdz 48 nedēļām; 41 pacientam transplantācijas laikā CHV RNS līmenis bija < LLOQ. Viroloģiskā atbildes reakcija 41 transplantācijas pacientam ar CHV RNS < LLOQ norādīta 19. tabulā. Vīrusa supresijas ilgums pirms transplantācijas bija visprecīzākais prognozētais pTVAR rādītājs pacientiem ar CHV RNS līmeni transplantācijas laikā < LLOQ.

19. tabula. Viroloģiskā atbildes reakcija pēc transplantācijas pacientiem, kuriem CHV RNS līmenis transplantācijas laikā bija < LLOQ

	12. nedēļa pēc transplantācijas (pTVAR)^b
Viroloģiskā atbildes reakcija izvērtējamiem pacientiem ^a	23/37 (62%)

a. Izvērtējamie pacienti tika definēti kā pacienti, kuras starposma analīzes brīdī atbilda noteiktajam laika punktam.

b. pTVAR: pēctransplantācijas viroloģiskā atbildes reakcija (CHV RNS < LLOQ 12 nedēļas pēc procedūras).

Pacientiem, kas pārtrauca ārstēšanu pēc 24 nedēļām, saskaņā ar protokolu, recidīvu biežums bija 11/15.

Pieaugušie aknu transplantācijas saņēmēji – pētījums 0126

Sofosbuvīra lietošana tika pētīta atklāta tipa klīniskajā pētījumā, kurā izvērtēja 24 nedēļas ilgas sofosbuvīra un ribavirīna terapijas drošumu un efektivitāti aknu transplantācijas saņēmējiem ar hronisku C hepatītu. Piemērotie pacienti bija ≥ 18 gadu vecumā, un tām bija veikta aknu transplantācija 6 līdz 150 mēnešus pirms skrīninga. Skrīninga laikā pacientu CHV RNS bija $\geq 10^4$ SV/ml un par tiem bija dokumentēti pierādījumi par hronisku CHV infekciju pirms transplantācijas. Ribavirīna sākotnējā deva bija 400 mg, kas tika saņemta dalītā dienas devā. Ja pacients saglabāja hemoglobīna līmeni ≥ 12 g/dl, ribavirīna deva tika palielināta 2., 4. un līdz katrai 4. nedēļai, līdz tika sasniegta atbilstošā deva atkarībā no ķermeņa masas (1000 mg dienā pacientiem ar ķermeņa masu < 75 kg; 1200 mg dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg). Mediānā ribavirīna deva 4.–24. nedēļā bija 600 mg–800 mg dienā.

Tika iesaistīti četrdesmit pacienti (33 ar CHV infekcijas 1. genotipu, 6 ar CHV infekcijas 3. genotipu un 1 ar CHV infekcijas 4. genotipu), no kuriem 35 iepriekšēja ārstēšana ar interferonu bija neveiksmīga un 16 bija ciroze. 28 no 40 (70%) pacientiem sasniedza NVAR12: 22/33 (73%) ar CHV infekcijas 1. genotipu, 6/6 (100%) ar CHV infekcijas 3. genotipu un 0/1 (0%) ar CHV infekcijas 4. genotipu. Visi pacienti, kuri sasniedza NVAR12, sasniedza NVAR24 un NVAR48.

Ārstēšanas iznākuma pārskats atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums

Turpmākajās tabulās (no 20. tabulas līdz 23. tabulai) apkopoti uz devu attiecināmie dati no 2. fāzes un 3. fāzes pētījumiem, lai palīdzētu klīnicistiem izvēlēties labāko terapijas shēmu konkrētajam pacientam.

20. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 1. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	90% (262/292)
		1a genotips	92% (206/225)
		1b genotips	83% (55/66)
		Bez cirozes	93% (253/273)
		Ciroze	80% (43/54)
Iepriekš neārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā	76% (87/114)
		1a genotips	82% (74/90)
		1b genotips	54% (13/24)
		Bez cirozes	77% (84/109)
		Ciroze	60% (3/5)
Iepriekš neārstēti (QUANTUM ^b un 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā ^c	65% (104/159)
		1a genotips ^c	69% (84/121)
		1b genotips ^c	53% (20/38)
		Bez cirozes ^c	68% (100/148)
		Ciroze ^c	36% (4/11)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

a. Iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 1. genotipu nav datu par sofosbuvīra, alfa peginterferona un ribavirīna kombināciju. Jāapsver šo pacientu ārstēšana un iespēja lietot sofosbuvīra, alfa peginterferona un ribavirīna terapiju ilgāk par 12 nedēļām līdz 24 nedēļām, īpaši tām pacientu apakšgrupām, kurām pastāv viens vai vairāki faktori, kas vēsturiski ir saistīti ar vājāku atbildes reakciju uz interferonu saturošām terapijas shēmām (iepriekšēja nereaģēšana uz alfa peginterferona un ribavirīna terapiju, progresējoša fibroze/ciroze, augsta sākotnējā vīrusu koncentrācija, melnādaino rase, IL28B bez CC alēles genotips).

b. Šie ir izpētes jeb 2. fāzes pētījumi. Ārstēšanas iznākumi jāvērtē piesardzīgi, jo personu skaits ir neliels un NVAR biežumu var ietekmēt pacientu izvēle.

c. Datu kopsavilkums no abiem pētījumiem.

21. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 2. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti (FISSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	95% (69/73)
		Bez cirozes	97% (59/61)
		Ciroze	83% (10/12)
Personas, kas nepanesa interferona terapiju, nebija tai piemērotas vai to nevēlējās (POSITRON)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	93% (101/109)
		Bez cirozes	92% (85/92)
		Ciroze	94% (16/17)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	82% (32/39)
		Bez cirozes	90% (26/29)
		Ciroze	60% (6/10)
Iepriekš neārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	97% (31/32)
		Bez cirozes	97% (29/30)
		Ciroze	100% (2/2)
Iepriekš ārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	90% (37/41)
		Bez cirozes	91% (30/33)
		Ciroze	88% (7/8)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 16 nedēļas	Kopumā	89% (31/35)
		Bez cirozes	92% (24/26)
		Ciroze	78% (7/9)
Iepriekš neārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	88% (23/26)
		Bez cirozes	88% (22/25)
		Ciroze	100% (1/1)
Iepriekš ārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā ^a	93% (14/15)
		Bez cirozes ^a	92% (12/13)
		Ciroze ^a	100% (2/2)
Iepriekš neārstēti (ELECTRON ^b un PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā ^c	96% (25/26)
Iepriekš ārstēti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	96% (22/23)
		Bez cirozes	100% (9/9)
		Ciroze	93% (13/14)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

a. Šie ir provizorisks dati.

b. Šie ir izpētes jeb 2. fāzes pētījumi. Ārstēšanas iznākumi jāvērtē piesardzīgi, jo personu skaits ir neliels un NVAR biežumu var ietekmēt pacientu izvēle. ELECTRON pētījumā (N = 11) alfa peginterferona lietošanas ilgums bija diapazonā no 4-12 nedēļām kombinācijā ar sofosbuvīru + ribavīrīnu.

c. Šajos divos pētījumos nevienam pacientam nebija cirozes.

22. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 3. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti (FISSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	56% (102/183)
		Bez cirozes	61% (89/145)
		Ciroze	34% (13/38)
Personas, kas nepanesa interferona terapiju, nebija tai piemērotas vai to nevēlējās (POSITRON)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	61% (60/98)
		Bez cirozes	68% (57/84)
		Ciroze	21% (3/14)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	30% (19/64)
		Bez cirozes	37% (14/38)
		Ciroze	19% (5/26)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 16 nedēļas	Kopumā	62% (39/63)
		Bez cirozes	63% (25/40)
		Ciroze	61% (14/23)
Iepriekš neārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā	93% (98/105)
		Bez cirozes	94% (86/92)
		Ciroze	92% (12/13)
Iepriekš ārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā	77% (112/145)
		Bez cirozes	85% (85/100)
		Ciroze	60% (27/45)
Iepriekš neārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	67% (28/42)
		Bez cirozes	67% (24/36)
		Ciroze	67% (4/6)
Iepriekš ārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā ^a	92% (12/13)
		Bez cirozes ^a	100% (8/8)
		Ciroze ^a	80% (4/5)
Iepriekš neārstēti (ELECTRON ^b un PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā ^c	97% (38/39)
Iepriekš ārstēti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	83% (20/24)
		Bez cirozes	83% (10/12)
		Ciroze	83% (10/12)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

a. Šie ir provizoriskie dati.

b. Šie ir izpētes jeb 2. fāzes pētījumi. Ārstēšanas iznākumi jāvērtē piesardzīgi, jo personu skaits ir neliels un NVAR biežumu var ietekmēt pacientu izvēle. ELECTRON pētījumā (N = 11) alfa peginterferona lietošanas ilgums bija diapazonā no 4-12 nedēļām kombinācijā ar sofosbuvīru + ribavīrīnu.

c. Šajos divos pētījumos nevienam pacientam nebija cirozes.

23. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 4., 5. un 6. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	97% (34/35)
		Bez cirozes	100% (33/33)
		Ciroze	50% (1/2)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

Pediātriskā populācija

Sofosbuvīra efektivitāte ar CHV inficētiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem tika izvērtēta 2. fāzes atklātā klīniskajā pētījumā, kurā bija iekļauti 50 pacienti ar 2. genotipu (n = 13) vai 3. genotipu (n = 37) ar hronisku CHV infekciju. Pacienti ar CHV 2. vai 3. genotipa infekciju pētījumā tika ārstēti ar sofosbuvīru kopā ar ribavīrīnu attiecīgi 12 vai 24 nedēļas.

50 ārstēto pacientu mediānais vecums bija 15 gadi (diapazons: 12 līdz 17 gadi); 42% bija sievietes; 90% bija baltās rases, 4% bija melnādainie, un 2% bija aziāti; 4% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 22 kg/m² (diapazons: 16 līdz 32 kg/m²); 18% bija iepriekš saņēmuši ārstēšanu; 66% sākuma stāvoklī CHV RNS koncentrācija bija lielāka vai vienāda ar 800 000 SV/ml; 74% pacientiem bija bez CC IL28B alēles (CT vai TT); un nevienam pacientam nebija zināmas cirozes. Lielākā daļa pacientu (69%) bija inficējušies vertikālās pārneses ceļā.

SVR12 biežums bija 100% (13/13) 2. genotipa pacientiem un 97% (36/37) 3. genotipa pacientiem. Neviens pacients nepiedzīvoja virusoloģisko neveiksmi vai recidīvu. Viens pacients ar 3. genotipa CHV infekciju sasniedza SVR4, bet neieradās uz SVR12 vizīti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles, kas plaši metabolizējas. Aktīvais metabolīts veidojas hepatocītos un nav novērots plazmā. Galvenais (> 90%) metabolīts, GS-331007, ir neaktīvs. Tas veidojas pa ceļiem, kas ir secīgi un paralēli aktīvā metabolīta veidošanās ceļiem.

Uzsūkšanās

Sofosbuvīra un galvenā cirkulējošā metabolīta GS-331007 farmakokinētiskās īpašības ir novērtētas veselām pieaugušām personām un pacientiem ar hronisku C hepatītu. Pēc perorālas lietošanas sofosbuvīrs ātri uzsūcās organismā un maksimālo koncentrācija plazmā sasniedz pēc ~0,5-2 stundām pēc devas lietošanas neatkarīgi no devas lieluma. Maksimālā GS-331007 koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 līdz 4 stundas pēc devas lietošanas. Vadoties pēc populācijas farmakokinētiskajiem datiem, pacientiem ar CHV infekcijas 1. līdz 6. genotipu (n = 986), stabilā stāvoklī sofosbuvīra un GS-331007 AUC₀₋₂₄ vērtība bija attiecīgi 1 010 ng•h/ml un 7 200 ng•h/ml. Salīdzinot ar veselām personām (n = 284), sofosbuvīra un GS-331007 AUC₀₋₂₄ vērtība ar CHV inficētiem pacientiem bija attiecīgi par 57% augstāka un 39% zemāka.

Uztura ietekme

Lietojot vienreizēju sofosbuvīra devu kopā ar standartizētu, taukvielām bagātu maltīti, sofosbuvīra uzsūkšanās ātrums palēninājās. Sofosbuvīra uzsūkšanās pakāpe palielinājās aptuveni 1,8 reizes, kam bija neliela ietekme uz maksimālo koncentrāciju. Lietojot kopā ar taukvielām bagātu maltīti, GS-331007 iedarbība nemainījās.

Izkliede

Sofosbuvīrs nav aknās uzņemošo transportvielu, organiskā anjonu transporta polipeptīda (OATP) 1B1 vai 1B3 un organiskās katjonu transportvielas (OCT) 1 substrāts. Lai gan GS-331007 aktīvi izdalās nieru kanāliņos, tas nav nieru transportvielu, tajā skaitā organiskās anjonu transportvielas (OAT) 1 vai 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP vai MATE1, substrāts. Sofosbuvīrs un GS-331007 nav zāļu transportvielu P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 un OCT1 inhibitori. GS-331007 nav OAT1, OCT2 un MATE1 inhibitori.

Aptuveni 85% sofosbuvīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (*ex vivo* dati) un 1 µg/ml līdz 20 µg/ml intervālā zāļu saistīšanās notiek neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. GS-331007 saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir minimāli izteikta. Veselām personām pēc vienreizējas 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvīra devas ¹⁴C-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija aptuveni 0,7.

Biotransformācija

Sofosbuvīrs plaši metabolizējas aknās, veidojot farmakoloģiski aktīvu nukleozīdu analogu trifosfātu GS-461203. Metabolās aktivācijas ceļš ietver secīgu karboksilestera grupas hidrolīzi, ko katalizē cilvēka katēpsīns A (CatA) vai karboksilesterāze 1 (CES1), un fosforamidāta šķelšanu ar histidīna triādes nukleotīdu saistošā proteīna 1 (HINT1) palīdzību, kam seko fosforilēšana, ko nodrošina pirimidīna nukleotīda biosintēzes ceļš. Defosforilēšanas rezultātā veidojas nukleozīdu metabolīts GS-331007, ko nav iespējams efektīvi refosforilēt un kam nepiemīt anti-CHV aktivitāte *in vitro*. Sofosbuvīrs un GS-331007 nav UGT1A1 vai CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6 enzīmu substrāti vai inhibitori.

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [¹⁴C]-sofosbuvīra 400 mg devas sofosbuvīrs un GS-331007 nodrošināja attiecīgi apmēram 4% un > 90% no zāļu saistītā materiāla (pēc molekulas korigētā sofosbuvīra un tā metabolītu AUC vērtības summa) sistēmiskās iedarbības.

Eliminācija

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [¹⁴C]-sofosbuvīra 400 mg devas vidējā kopējā devas atgūstamība bija lielāka par 92% – aptuveni 80% urīnā, 14% fēcēs un 2,5% izelpotajā gaisā. Lielāko daļu sofosbuvīra devas atgūstamību urīnā veidoja GS-331007 (78%), bet sofosbuvīru atguva 3,5%. Šie dati liecina, ka izdala caur nierēm ir nozīmīgs GS-331007 eliminācijas ceļš, un liela daļa tiek izdalīta aktīvās sekrēcijas veidā. Mediānie terminālie sofosbuvīra un GS 331007 eliminācijas pusperiodi bija attiecīgi 0,4 un 27 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Sofosbuvīra un tā galvenā metabolīta GS-331007 devas linearitāte tika novērtēta veselām personām tukšā dūšā. Devu intervālā no 200 mg līdz 400 mg sofosbuvīra un GS-331007 AUC vērtības bija gandrīz proporcionālas devai.

Farmakokinētika īpašām populācijām

Dzimums un rase

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētisko rādītāju atšķirības dzimuma vai rases dēļ.

Gados vecāki cilvēki

CHV inficētu pacientu populācijas farmakokinētikas dati liecināja, ka analizētajā vecuma intervālā (19 līdz 75 gadi) vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību. Sofosbuvīra klīniskajos pētījumos piedalījās 65 pacienti, kuri bija vecāki par 65 gadiem. Ārstēšanas atbildes reakcija par 65 gadiem vecākiem pacientiem visās ārstēšanas grupās neatšķīrās no jaunāku pacientu rezultātiem.

Nieru darbības traucējumi

Sofosbuvīra farmakokinētika tika pētīta CHV negatīviem pacientiem ar viegliem ($aGF\bar{A} \geq 50$ un < 80 ml/min/1,73 m²), vidēji smagiem ($aGF\bar{A} \geq 30$ un < 50 ml/min/1,73 m²) un smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} < 30$ ml/min/1,73 m²) un pacientiem ar TNS, kam nepieciešama hemodialīze, pēc vienreizējas sofosbuvīra 400 mg devas. Salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu nieru darbību ($aGF\bar{A} > 80$ ml/min/1,73 m²), sofosbuvīra AUC_{0-inf} vērtība pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 61%, 107% un 171% augstāka, bet GS-331007 AUC_{0-inf} vērtība bija augstāka par attiecīgi 55%, 88% un 451%. Salīdzinot pacientus ar TNS un pacientus ar normālu nieru darbību, sofosbuvīra AUC_{0-inf} vērtība bija par 28% augstāka, lietojot sofosbuvīru 1 stundu pirms hemodialīzes, un par 60% augstāka, lietojot sofosbuvīru 1 stundu pēc hemodialīzes. GS-331007 AUC_{0-inf} vērtību pacientiem ar TNS nevar ticami noteikt. Tomēr iegūtie dati liecina, ka TNS gadījumā GS-331007 iedarbība ir vismaz 10 reizes un 20 reizes lielāka salīdzinājumā ar normāliem pacientiem, ja Sovaldi lieto attiecīgi 1 stundu pirms vai 1 stundu pēc hemodialīzes.

Ar hemodialīzes palīdzību iespējams efektīvi izvadīt (53% izvades koeficients) no organisma galveno cirkulējošo metabolītu GS-331007. 4 stundu ilgā hemodialīzes seansā izdalījās aptuveni 18% no lietotās devas. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgošana nav nepieciešama. Sovaldi drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai TNS nav novērtēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Sofosbuvīra farmakokinētiku pētīja CHV inficētiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc CPT klasifikācijas) pēc 7 sofosbuvīra lietošanas dienām 400 mg devā. Salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu aknu darbību, sofosbuvīra AUC₀₋₂₄ vērtība personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi par 126% un 143% augstāka, bet GS-331007 AUC₀₋₂₄ vērtība bija augstāka par attiecīgi 18% un 9%. Populācijas

farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pacientiem neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes ietekmi uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama sofosbuvīra devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Sofosbuvīra un GS-331007 iedarbība pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem bija līdzīga iedarbībai pieaugušajiem 2./3. fāzes pētījumos pēc sofosbuvīra ievadīšanas (400 mg). Sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika nav noteikta pediātriskajiem pacientiem vecumā līdz 12 gadiem.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Ir pierādīts, ka efektivitāte, ātras virusoloģiskās atbildes reakcijas veidā, korelē ar sofosbuvīra, kā arī GS-331007 iedarbību. Tomēr nav pierādīts, ka 400 mg terapeitiskajās devās kāda no šīm vienībām būtu uzskatāma par vispārēju efektivitātes (NVAR12) surogātmarķieri,

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, lietojot lielas diastereomēru maisījuma devas, attiecībā 1:1, izraisīja nevēlamu ietekmi uz aknām (suņiem), sirdi (žurkām) un kuņģa-zarnu trakta reakcijas (suņiem). Pētījumos ar grauzējiem sofosbuvīra iedarbību nevarēja noteikt, visticamāk saistībā ar augsto esterāzes aktivitāti; tomēr galvenā metabolīta GS-331007 iedarbība, lietojot devu ar nelabvēlīgu ietekmi, 29 reizes (žurkām) un 123 reizes (suņiem) pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra. Hroniskās toksicitātes pētījumos, pie iedarbības, kas 9 reizes (žurkām) un 27 reizes (suņiem) pārsniedza klīnisko iedarbību, ietekme uz aknām vai sirdi netika novērota.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, ilgstošu atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām neliecināja par sofosbuvīra kancerogenitātes potenciālu, lietojot to devās līdz 600 mg/kg/dienā pelēm un 750 mg/kg/dienā žurkām. Šajos pētījumos GS-331007 iedarbība līdz 30 reizēm (pelēm) un 15 reizēm (žurkām) pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra.

Pētījumos ar žurkām sofosbuvīrs neietekmēja žurku embrija un augļa dzīvotspēju vai fertilitāti un pētījumos ar žurkām un trušiem nebija teratogēns. Netika ziņots par sofosbuvīra nelabvēlīgu ietekmi uz žurku pēcnācēju uzvedību, vairošanos vai attīstību. Pētījumos ar trušiem sofosbuvīra iedarbība 9 reizes pārsniedza plānoto klīnisko iedarbību. Pētījumos ar žurkām sofosbuvīra iedarbību nevarēja noteikt, bet iedarbības robeža, pamatojoties uz būtisku metabolītu cilvēkam, 8 līdz 28 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra.

Grūsnām žurkām un žurkām, kas zīdīja mazuļus, konstatēja sofosbuvīra metabolisma produktu transportu caur placentāro barjeru un izdalīšanos pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Mikrokristāliskā celuloze (E460(i))

Kroskarmelozes nātrija sāls

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Polivinilspirts (E1203)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3350 (E1521)

Talks (E553b)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Sovaldi tabletes tiek piegādātas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari, ar silīcija dioksīda granulu desikantu, un poliestera gredzenu. Pudele satur 28 apvalkotās tabletes.

Pieejami šādi iepakojumu lielumi: kastītes, kas satur 1 pudeli ar 28 apvalkotām tabletēm, un kastītes, kas satur 84 (3 pudeles pa 28) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. 16. janvārī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- ### • Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai vērtētu ar Sovaldi saistītas hepatocelulāras karcinomas recidīvu rašanos, reģistrācijas apliecības īpašniekam, pamatojoties uz apstiprināto protokolu un izmantojot labi definētas pacientu grupas kohortas datus, jāveic prospektīvs drošuma pētījums un jāiesniedz tā rezultāti. Pētījuma gala ziņojums jāiesniedz līdz:	2021. gada 2. ceturksnim

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UN KASTĪTES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sovaldi 400 mg apvalkotās tabletes
sofosbuvir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sofosbuvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes.
84 (3 pudeles pa 28) apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/894/001 28 apvalkotās tabletes
EU/1/13/894/002 84 (3 pudeles pa 28) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sovaldi [Tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Sovaldi 400 mg apvalkotās tabletes *sofosbuvir*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sovaldi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sovaldi lietošanas
3. Kā lietot Sovaldi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sovaldi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sovaldi un kādam nolūkam to lieto

Sovaldi satur aktīvo vielu sofosbuvīru, ko lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem.

C hepatīts ir aknu infekcija, ko izraisa vīruss. Zāles darbojas, samazinot C hepatīta vīrusa daudzumu organismā un laika gaitā izdalot vīrusu no asinīm.

Sovaldi vienmēr lieto kopā ar citām zālēm. Atsevišķi tas nedarbojas. To parasti lieto kopā ar:

- ribavirīnu, vai arī;
- alfa peginterferonu un ribavirīnu.

Ļoti svarīgi ir izlasīt arī citu vienlaicīgi lietoto zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir jautājumi par Sovaldi lietošanu, lūdzu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Sovaldi lietošanas

Nelietojiet Sovaldi šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sofosbuvīru vai kādu citu (šīs instrukcijas 6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

→Ja tas attiecas uz Jums, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

- **Ja Jūs šobrīd lietojat šādas zāles:**
 - **rifamicīnu un rifabutinū** (antibiotiskie līdzekļi, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
 - **asinszāles preparātus** (*Hypericum perforatum* – augu valsts preparāts, ko izmanto depresijas ārstēšanai);
 - **karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sovaldi vienmēr lieto kopā ar citām zālēm (skatīt 1. punktu iepriekš). Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jūs pašlaik lietojat vai pēdējo pāris mēnešu laikā neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai esat lietojis amiodaronu (ja esat lietojis šīs zāles, ārsts var izvēlēties citus ārstēšanas veidus);
- Jums ir citas aknu slimības, neskaitot C hepatītu, piem., ja Jums paredzēta aknu transplantācija;
- Pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi B hepatīta vīrusinfekcija, jo šajā gadījumā ārsts, iespējams, Jūs vēlēšies novērot stingrāk;
- Jums ir nieru darbības traucējumi. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir nopietni nieru darbības traucējumi vai tiek veikta dialīze, jo Sovaldi iedarbība smagu nieru darbības traucējumu gadījumā nav pilnībā izpētīta.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkādas zāles sirds slimību ārstēšanai un ārstēšanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- elpas trūkums vai jau esoša elpas trūkuma pasliktināšanās;
- apreibums;
- sirdsklauves;
- ģībonis.

Asins analīzes

Ārsts veiks Jums asins analīzes pirms un pēc Sovaldi ārstēšanas kursa, kā arī tā laikā. Tas nepieciešams tāpēc, lai ārsts:

- izlemtu, kādas citas zāles Jums jālieto kopā ar Sovaldi un cik ilgi;
- apstiprinātu ārstēšanas efektivitāti un atbrīvošanos no C hepatīta vīrusa.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 12 gadiem. Sovaldi lietošana bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Sovaldi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu valsts preparātiem un zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Varfarīns un citas līdzīgas zāles, ko sauc par K vitamīna antagonistiem un ko lieto asins sašķidrināšanai. Ārstam var būt nepieciešams veikt biežāk asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi var sarecēt Jūsu asinis.

Svarīgi nelietot Sovaldi kopā ar šādām zālēm:

- okskarbazepīnu (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);
 - modafinilu (zāles, ko lieto cilvēkiem ar narkolepsiju, lai palīdzētu viņiem palikt nomodā).
- Šīs zāles var pavājināt Sovaldi darbību.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- amiodarons, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai.

Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un kontracepcija

Jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, jo Sovaldi lieto kopā ar ribavirīnu. Ribavirīns var ļoti kaitēt nedzimušajam bērnam. Tāpēc, ja pastāv grūtniecības iestāšanās iespēja, Jums un Jūsu partnerim jāievēro īpaši piesardzības pasākumi dzimumdzīves laikā.

- Sovaldi bieži lieto kopā ar ribavirīnu. Ribavirīns var kaitēt nedzimušajam bērnam. Tāpēc ir ļoti svarīgi, lai Jums (vai Jūsu partnerei) ārstēšanas laikā **neiestātos grūtniecība**.
- Jums vai Jūsu partnerim **ārstēšanas laikā un arī pēc tās** jāizmanto efektīva dzimstības kontroles metode. Ir ļoti svarīgi ļoti rūpīgi izlasīt punktu „Grūtniecība” ribavirīna lietošanas instrukcijā. Palūdziet, lai ārsts Jums iesaka piemērotu efektīvu kontracepcijas metodi.
- Ja Jums vai Jūsu partnerei iestājas grūtniecība Sovaldi lietošanas laikā vai turpmāko mēnešu laikā, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**.

Barošana ar krūti

Jums nedrīkstat barot bērnu ar krūti Sovaldi lietošanas laikā. Nav zināms, vai sofosbuvīrs – Sovaldi aktīvā viela, izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot Sovaldi kopā ar citām zālēm C hepatīta infekcijas ārstēšanai, pacienti ziņoja par nogurumu, reiboni, neskaidru redzi un koncentrēšanās grūtībām. Ja novērojat šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

3. Kā lietot Sovaldi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Ieteicamā deva ir **viena tablete vienu reizi dienā** kopā ar uzturu. Ārsts Jums pastāstīs, cik ilgi Jums jālieto Sovaldi.

Norijiet tableti veselu. Nekošļājiet, nesmalciniet un nesadaliet tableti, jo tai ir ļoti rūgta garša. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir grūtības norīt tabletes.

Sovaldi vienmēr jālieto kombinācijā ar citām zālēm, kuras izmanto C hepatīta ārstēšanai.

Ja Jums rodas vemšana **2 stundu laikā** pēc Sovaldi lietošanas, ieņemiet vēl vienu tableti. Ja vemšana rodas **vēlāk nekā 2 stundas** pēc tās lietošanas, nākamā tablete jālieto ierastajā laikā.

Ja esat lietojis Sovaldi vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat pārsniedzis ieteicamo devu, Jums nekavējoties jāsaazinās ar ārstu vai jādodas uz tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, lai saņemtu konsultāciju. Ņemiet līdzi tablešu pudeli, lai varētu pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Sovaldi

Ir svarīgi neizlaist šo zāļu devu.

Ja Jūs izlaižat devu:

- **un pamanāt to 18 stundu laikā** kopš brīža, kad parasti lietojat Sovaldi, lietojiet tableti, cik drīz vien iespējams. Nākamo devu lietojiet ierastajā laikā.
- **un pamanāt to vairāk nekā pēc 18 stundām** kopš brīža, kad parasti lietojat Sovaldi, nogaidiet un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu (divas devas ar nelielu laika atstarpi).

Nepārtrauciet lietot Sovaldi

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja vien ārsts nav devis šādus norādījumus. Ir ļoti svarīgi saņemt pilnu ārstēšanas kursu, lai zāles efektīvi iedarbotos pret C hepatīta vīrusa infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot Sovaldi kopā ar citām zālēm C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai (tostarp daklatasvīru, simeprevīru un ledipasvīru) un amiodaronu (zāles, ko lieto sirds slimību ārstēšanai), Jums var parādīties viena vai vairākas tālāk minētās blakusparādības:

- lēna vai neregulāra sirdsdarbība vai sirds ritma traucējumi;
- elpas trūkums vai jau esoša elpas trūkuma pasliktināšanās.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja terapijas laikā pamanāt jebkuru no iepriekš norādītajām blakusparādībām.

Lietojot Sovaldi kopā ar ribavīrīnu vai abiem – alfa peginterferonu un ribavīrīnu, iespējamās viena vai vairākas no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti biežas blakusparādības

(var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- drudzis, drebuļi, gripai līdzīgi simptomi;
- caureja, slikta dūša, vemšana;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- nogurums un aizkaitināmība;
- galvassāpes;
- izsitumi, ādas nieze;
- ēstgribas zudums;
- reibonis;
- sāpes muskuļos, sāpes locītavās;
- elpas trūkums, klepus.

Iespējamās pārmaiņas asins analīzē:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija); iespējamās pazīmes ir nogurums, galvassāpes, elpas trūkums pie slodzes;
- samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija); iespējamās pazīmes ir neparasti biežas infekcijas, kas izpaužas ar drudzi un drebuļiem, sāpēm kaklā vai čūliņu veidošanos mutē;
- samazināts trombocītu skaits;
- aknu funkcijas pārmaiņas (kā to parāda paaugstināts vielas, ko sauc par bilirubīnu, līmenis asinīs).

Biežas blakusparādības

(var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- garastāvokļa pārmaiņas, nomāktība, trauksme un nemiers;
- neskaidra redze;
- izteiktas galvassāpes (migrēna), atmiņas zudums, grūtības koncentrēties;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- elpas trūkums pie slodzes;
- nepatīkama sajūta vēderā, aizcietējumi, sausums mutē, gremošanas traucējumi, kuņģa skābes atvilkis;
- matu izkrišana un plānāki mati;
- sausa āda;
- sāpes mugurā, muskuļu spazmas;

- sāpes krūtīs, vājums;
- saaukstēšanās (nazofaringīts).

→Ja kāda no šīm blakusparādībām izpaužas smagi, pastāstiet to ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sovaldi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sovaldi satur

- **Aktīvā viela ir** sofosbuvīrs. Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sofosbuvīra.
- **Citas sastāvdaļas ir**
Tabletes kodols:
mannīts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Apvalks:
polivinilspirts, titāna dioksīds, makrogols 3350, talks, dzeltenais dzelzs oksīds.

Sovaldi ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir dzeltenas, kapsulas formas tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „7977” otrā pusē.

Katra pudele satur silīcija dioksīda granulu desikantu (žāvēšanas līdzeklis), kas jāuzglabā pudelē, lai pasargātu tabletes. Silīcija dioksīda granulas atrodas atsevišķā paciņā vai tvertnē, un to nedrīkst norīt.

Pieejami šādi iepakojumu lielumi: kastītes, kas satur 1 pudeli ar 28 apvalkotām tabletēm, un 84 (3 pudeles pa 28) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Lielbritānija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.