

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sovaldi 400 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółta tabletki powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 20 mm x 9 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7977” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Sovaldi w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych i u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Swoista dla genotypu aktywność przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV), patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem Sovaldi powinna być rozpoczęta i kontrolowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z pWZW C.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka to jedna tabletki 400 mg, przyjmowana doustnie, raz na dobę z pożywieniem (patrz punkt 5.2).

Produkt Sovaldi należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sovaldi w monoterapii (patrz punkt 5.1). Należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi. Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi są podane w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi u dorosłych

Populacja pacjentów*	Leczenie	Czas trwania
Pacjenci z pWZW C genotypu 1, 4, 5 lub 6	Sovaldi + rybawiryna + peginterferon alfa	12 tygodni ^{a, b}
	Sovaldi + rybawiryna Do stosowania tylko u pacjentów niekwalifikujących się lub nietolerujących peginterferonu alfa (patrz punkt 4.4).	24 tygodnie
Pacjenci z pWZW C genotypu 2	Sovaldi + rybawiryna	12 tygodni ^b
Pacjenci z pWZW C genotypu 3	Sovaldi + rybawiryna + peginterferon alfa	12 tygodni ^b
	Sovaldi + rybawiryna	24 tygodnie
Pacjenci z pWZW C oczekujący na przeszczepienie wątroby	Sovaldi + rybawiryna	Do przeszczepienia wątroby ^c

* Obejmuje pacjentów z równoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

a. U uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 brak jest danych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Sovaldi, rybawiryną i peginterferonem alfa (patrz punkt 4.4).

b. Należy rozważyć ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia od 12 tygodni aż do 24 tygodni; zwłaszcza w przypadku tych podgrup, w których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (np. zaawansowane zwłóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp IL28B inny niż CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną).

c. Patrz Specjalne grupy pacjentów – Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby poniżej.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z produktem Sovaldi dawka rybawiryny jest ustalana w zależności od masy ciała (< 75 kg = 1 000 mg i ≥ 75 kg = 1 200 mg) i podawana doustnie w dwóch dawkach podzielonych, z pożywieniem.

Równoczesne podawanie z innymi lekami przeciwwirusowymi działającymi bezpośrednio na HCV, patrz punkt 4.4.

Modyfikacja dawki u dorosłych

Nie zaleca się zmniejszenia dawki produktu leczniczego Sovaldi.

Jeśli sofosbuwir jest stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z tym lekiem, należy zmniejszyć dawkę peginterferonu alfa lub przerwać podawanie. Dodatkowe informacje dotyczące sposobu zmniejszenia dawki i (lub) przerwania podawania peginterferonu alfa, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego peginterferonu alfa.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z rybawiryną, należy zmodyfikować dawkę rybawiryny lub przerwać podawanie, jeśli właściwe, aż do ustąpienia lub zmniejszenia nasilenia działania niepożądanego. W tabeli 2 przedstawiono wytyczne dotyczące

modyfikacji dawki i przerwania podawania na podstawie stężenia hemoglobiny i stanu kardiologicznego pacjenta.

Tabela 2: Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki rybawiryny podczas równoczesnego podawania z produktem Sovaldi u dorosłych

Wartości laboratoryjne	Należy zmniejszyć dawkę rybawiryny do 600 mg/dobę, jeśli:	Należy przerwać podawanie rybawiryny, jeśli:
Stężenie hemoglobiny u pacjentów bez choroby serca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Stężenie hemoglobiny u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie	zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w czasie dowolnego 4-tygodniowego okresu leczenia	< 12 g/dl pomimo 4 tygodni leczenia zmniejszoną dawką

Po zaprzestaniu stosowania rybawiryny z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub objawów klinicznych możliwe jest podjęcie próby ponownego rozpoczęcia stosowania rybawiryny w dawce 600 mg na dobę i następnie zwiększenie dawki do 800 mg na dobę. Jednak nie jest zalecane zwiększenie dawki rybawiryny do dawki początkowej (1 000 mg do 1 200 mg na dobę).

Dzieci i młodzież

U młodzieży wieku od 12 do < 18 lat zalecana dawka produktu Sovaldi to jedna tabletkę raz na dobę przyjmowana z pożywieniem (patrz punkt 5.2).

Produkt Sovaldi należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Nie zaleca się stosowania produktu Sovaldi w monoterapii. Zalecany schemat dawkowania i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi przedstawiono w tabeli 3 i tabeli 4.

Tabela 3: Zalecany schemat dawkowania i czas trwania leczenia produktem Sovaldi u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat

Populacja pacjentów*	Leczenie i czas trwania
Pacjenci z pWZW C genotypu 2	Sovaldi + rybawiryna ^a przez 12 tygodni ^b
Pacjenci z pWZW C genotypu 3	Sovaldi + rybawiryna ^a przez 24 tygodnie

* W tym pacjenci z równoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)

- a. Zalecenia dotyczące schematu dawkowania rybawiryny w zależności od masy ciała przedstawiono w tabeli 4
- b. Należy rozważyć ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia powyżej 12 tygodni i aż do 24 tygodni, zwłaszcza w przypadku tych podgrup, u których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp IL28B inny niż CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną).

Tabla 4: Zalecany schemat dawkowania rybawiryny podawanej w leczeniu skojarzonym z produktem leczniczym Sovaldi u młodzieży wieku od 12 do < 18 lat

Masa ciała w kg (lbs)	Dobowa dawka rybawiryny*
<47 (<103)	15 mg/kg mc./dobę
47-49 (103-108)	600 mg/dobę
50-65 (110-143)	800 mg/dobę
66-80 (145-176)	1000 mg/dobę
>81 (178)	1200 mg/dobę

* Dobowa dawka rybawiryny zależy od masy ciała i jest podawana doustnie w dwóch dawkach podzielonych z pożywieniem.

Modyfikacja dawki u dzieci i młodzieży

Nie zaleca się zmniejszenia dawki produktu leczniczego Sovaldi.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z rybawiryną, należy zmodyfikować dawkę rybawiryny lub w stosownych przypadkach przerwać jej podawanie aż do ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia jego nasilenia. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania lub przerwania podawania rybawiryny.

Przerwanie podawania u dorosłych i młodzieży

Jeśli podawanie innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi jest przerwane trwale, należy przerwać również podawanie produktu Sovaldi (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sovaldi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani odpowiedniej dawki produktu Sovaldi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) lub w krańcowym stadium niewydolności nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sovaldi u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A, B lub C według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a [CPT]) (patrz punkt 5.2). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Sovaldi u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby.

Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby

Czas podawania produktu Sovaldi u pacjentów oczekujących na przeszczepienie wątroby powinien być określony na podstawie oceny potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 5.1).

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby zaleca się stosowanie produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną przez 24 tygodnie. Zaleca się dawkę początkową rybawiryny 400 mg, podawaną doustnie w dwóch dawkach podzielonych, z pożywieniem. Jeśli dawka początkowa rybawiryny jest dobrze tolerowana, dawkę można stopniowo zwiększać do maksymalnie 1 000-1 200 mg na dobę (1 000 mg dla pacjentów o masie ciała < 75 kg i 1 200 mg dla pacjentów o masie ciała ≥ 75 kg). Jeśli dawka początkowa rybawiryny nie jest dobrze tolerowana, dawkę należy zmniejszyć według wskazań klinicznych na podstawie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Sovaldi u dzieci i młodzieży w wieku < 12 lat. Nie ma dostępnych danych w odniesieniu do dzieci i młodzieży w wieku < 12 lat.

Sposób podawania

Tabletka powlekana jest przeznaczona do podania doustnego. Pacjentów należy poinformować, aby połkali tabletkę w całości. Tabletki powlekanej nie należy żuć ani kruszyć z powodu gorzkiego smaku substancji czynnej. Tabletkę należy przyjmować z pożywieniem (patrz punkt 5.2).

Należy poinformować pacjentów, że w przypadku wystąpienia wymiotów w ciągu 2 godzin od podania dawki należy przyjąć dodatkową tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią później niż 2 godziny od podania dawki, nie jest konieczna kolejna dawka. Zalecenia te są oparte na kinetyce wchłaniania

sofosbuwiru i GS-331007 wskazującej, że większość dawki jest wchłaniana w ciągu 2 godzin od jej podania.

Jeśli pominięto dawkę i nie minęło jeszcze 18 godzin od normalnego czasu przyjmowania, należy poinformować pacjentów, aby przyjęli tabletkę jak najszybciej i wówczas następną dawkę powinni przyjąć o zwykłej porze. Jeśli minęło więcej niż 18 godzin, należy poinformować pacjentów, aby odczekali i przyjęli następną dawkę o zwykłej porze. Należy poinformować pacjentów, aby nie przyjmowali podwójnej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie z silnymi induktorami P-gp

Produkty lecznicze, będące silnymi induktorami glikoproteiny-P (P-gp) w jelitach (ryfampicyna, ryfabutylna, ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*], karbamazepina, fenobarbital i fenytoina). Równoczesne podawanie spowoduje znaczne zmniejszenie stężenia sofosbuwiru w osoczu i może prowadzić do utraty skuteczności produktu Sovaldi (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Produkt Sovaldi nie jest zalecany do podawania w monoterapii i należy go przepisywać w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. Jeśli podawanie innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi jest przerwane trwale, należy przerwać również podawanie produktu Sovaldi (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Sovaldi należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego przepisanych do równoczesnego stosowania produktów leczniczych.

Ciężka bradykardia i blok serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy sofosbuwir stosowano w skojarzeniu z innym bezpośrednio działającym lekiem przeciwwirusowym (ang. *direct-acting antivirals*, DAA), takim jak daklataswir, symeprewir i ledipaswir, i jednocześnie podawano amiodaron z innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich. Mechanizmu działania nie ustalono.

Jednoczesne stosowanie amiodaronu zostało ograniczone w toku klinicznej części opracowywania kombinacji sofosbuwiru i DAA. Przypadki te są potencjalnie zagrażające życiu, dlatego amiodaron należy podawać pacjentom przyjmującym produkt Sovaldi i inny DAA wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwartmicyjnych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane. Pacjenci przyjmujący także beta-adrenolityki, albo u których występują rozpoznane choroby serca i (lub) zaawansowana choroba wątroby, mogą być narażeni na wyższe ryzyko wystąpienia objawowej bradykardii w przypadku jednoczesnej terapii amiodaronem.

Jeśli jednoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu stosowania produktu Sovaldi i innego DAA zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów. Pacjentów, u których zidentyfikowano duże ryzyko bradykardii, należy stale kontrolować przez 48 godzin w odpowiednich warunkach klinicznych.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu należy również odpowiednio kontrolować pacjentów, którzy przerwali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć przyjmowanie produktu Sovaldi w skojarzeniu z innym DAA.

Należy również powiadomić pacjentów przyjmujących produkt Sovaldi i inny DAA w skojarzeniu z amiodaronem i innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich o ryzyku

wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności pilnego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

Uprzednio leczeni pacjenci z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6

Produktu Sovaldi nie badano w badaniu III fazy u uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6. Z tego powodu nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia w tej populacji (patrz również punkty 4.2 i 5.1).

Należy rozważyć leczenie tych pacjentów i ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia sofosbuwirem, peginterferonem alfa i rybawiryną powyżej 12 tygodni i do 24 tygodni; zwłaszcza w przypadku tych podgrup, u których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (zaawansowane zwłóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp IL28B inny niż CC).

Leczenie pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 5 lub 6

Dane kliniczne wspierające stosowanie produktu Sovaldi u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 5 i 6 są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

Leczenie bez interferonu zakażenia HCV genotypu 1, 4, 5 i 6

W badaniach III fazy nie badano schematów leczenia produktem Sovaldi niezawierających interferonu u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6 (patrz punkt 5.1). Nie ustalono optymalnego schematu i czasu trwania leczenia. Takie schematy należy stosować tylko u pacjentów nietolerujących lub niekwalifikujących się do leczenia interferonem i wymagających niezwłocznie leczenia.

Równoczesne podawanie z innymi lekami przeciwwirusowymi działającymi bezpośrednio na HCV

Produkt Sovaldi należy podawać równocześnie z innymi przeciwwirusowymi produktami leczniczymi o bezpośrednim działaniu, jeśli na podstawie dostępnych danych można uznać, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Brak jest danych wspierających równoczesne podawanie produktu Sovaldi i telaprewiru lub boceprewiru. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Ciąża i równoczesne stosowanie z rybawiryną

W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną, kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres po leczeniu zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

Stosowanie z umiarkowanymi induktorami P-gp

Produkty lecznicze, będące umiarkowanymi induktorami P-gp w jelitach (np. okskarbazepina i modafinil), mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Sovaldi (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu Sovaldi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) lub ESRD wymagającym hemodializy. Ponadto, odpowiednia dawka nie została ustalona. W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną, u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) < 50 ml/min należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny (patrz również punkt 5.2).

Równoczesne zakażenie HCV i HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B)

W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim i po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na

obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Sovaldi u dzieci i młodzieży w wieku <12 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej populacji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydom. Po podaniu doustnym produktu Sovaldi, sofosbuwir jest szybko wchłaniany i podlega rozległemu metabolizmowi pierwszego przejścia wątrobowemu i jelitowemu. Wewnątrzkomórkowy hydrolytyczny rozpad proleku katalizowany przez enzymy, w tym karboksyloesterazę 1, i sekwencyjne etapy fosforylacji katalizowane przez kinazy nukleotydom, prowadzą do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu nukleozydomowego - urydyny. Główny, nieaktywny, krążący we krwi metabolit GS-331007, który stanowi więcej niż 90% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne, tworzy się szlakami sekwencyjnymi i równoległymi do tworzenia aktywnego metabolitu. Macierzysty sofosbuwir stanowi około 4% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne (patrz punkt 5.2). W badaniach klinicznych farmakologii monitorowano sofosbuwir i GS-331007 dla celów analizy farmakokinetycznej.

Sofosbuwir jest substratem transportera leku P-gp i białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), natomiast GS-331007 nim nie jest.

Produkty lecznicze będące silnymi induktorami P-gp w jelitach (ryfampicyna, ryfabutyna, ziele dziurawca zwyczajnego, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) mogą znacznie zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi i tym samym ich stosowanie razem z produktem Sovaldi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Produkty lecznicze będące umiarkowanymi induktorami P-gp w jelitach (np. okskarbazepina i modafinil) mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Sovaldi (patrz punkt 4.4). Równoczesne podawanie produktu Sovaldi z produktami leczniczymi hamującymi P-gp i (lub) BCRP może zwiększać stężenie sofosbuwiru w osoczu bez zwiększenia stężenia GS-331007 w osoczu, zatem produkt Sovaldi można podawać jednocześnie z inhibitorami P-gp i (lub) BCRP. Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami P-gp i BCRP i tym samym nie przewiduje się, że będą zwiększać narażenie na produkty lecznicze będące substratami tych transporterów.

W wewnątrzkomórkowym aktywacyjnym szlaku metabolicznym sofosbuwiru pośredniczy szlak hydrolazy o zasadniczo małym powinowactwie i dużej wydajności i szlak fosforylacji nukleotydom, na które wpływ równocześnie podawanych produktów leczniczych jest mało prawdopodobny (patrz punkt 5.2).

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Ponieważ czynność wątroby może się zmienić w trakcie leczenia produktem Sovaldi, zaleca się ściśle kontrolowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Inne interakcje

Informacje o interakcjach produktu Sovaldi z potencjalnie równocześnie podawanymi produktami leczniczymi są podsumowane w tabeli 5 poniżej (gdzie 90% przedział ufności (CI) stosunku średnich geometrycznych wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (ang. *geometric least-squares mean*, GLSM) był w zakresie „↔”, większy „↑” lub mniejszy „↓” od wstępnie określonych granic równoważności). Tabela nie zawiera wszystkich interakcji.

Tabela 5: Interakcje między produktem Sovaldi i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
ANALEPTYKI		
Modafinil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z modafinilem zmniejszy stężenie sofosbuviru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Amiodaron	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Stosować wyłącznie w przypadku braku dostępności alternatywnych metod leczenia. Zaleca się dokładne kontrolowanie w przypadku podawania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z produktem Sovaldi i innym DAA (patrz punkty 4.4 i 4.8).
LEKI PRZECIWZAKRZEPowe		
Antagoniści witaminy K	Nie zbadano interakcji.	Zaleca się ściśle kontrolowanie wartości INR dla wszystkich antagonistów witaminy K. Powodem zalecenia są zmiany czynności wątroby w trakcie leczenia produktem Sovaldi.
LEKI PRZECIWDRGAWKowe		
Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Stosowanie produktu Sovaldi z karbamazepiną, fenobarbitalem i fenytoiną, silnymi induktorami P-gp w jelitach, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Okskarbazepina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z okskarbazepiną zmniejszy stężenie sofosbuviru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWPRĄTKowe		
Ryfampicyna ^f (600 mg dawka pojedyncza)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (n.d.) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (n.d.)	Stosowanie produktu Sovaldi z ryfampicyną, silnym induktorem P-gp w jelitach, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna Ryfapentyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Stosowanie produktu Sovaldi z ryfabutyną, silnym induktorem P-gp w jelitach, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z ryfapentyną zmniejszy stężenie sofosbuviru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
SUPLEMENTY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007	Stosowanie produktu Sovaldi z zieleń dziurawca zwyczajnego, silnym induktorem P-gp w jelitach, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HCV: INHIBITORY PROTEAZY HCV		
Boceprewir (BOC) Telaprewir (TPV)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↑ Sofosbuwir (TPV) ↔ Sofosbuwir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV lub BOC)	Brak danych dotyczących interakcji lekowych dla równoczesnego podawania produktu Sovaldi z boceprewirem lub telaprewirem.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon ^f (Leczenie podtrzymujące metadonem [30 do 130 mg/dobę])	<p><i>R-metadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-metadon</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuwir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub metadonu w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i metadonu.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna ^e (600 mg dawka pojedyncza)	<p><i>Cyklosporyna</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Sofosbuwir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub cyklosporyny w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i cyklosporyny.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
Takrolimus ^e (5 mg dawka pojedyncza)	<p><i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuviru lub takrolimusu w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuviru i takrolimusu.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY		
Efawirenz ^f (600 mg raz na dobę) ^d	<p><i>Efawirenz</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>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuviru lub efawirenu w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuviru i efawirenu.
Emtrycytabina ^f (200 mg raz na dobę) ^d	<p><i>Emtrycytabina</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>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuviru lub emtrycytabiny w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuviru i emtrycytabiny.
Fumaran tenofowiru dizoproksylu ^f (300 mg raz na dobę) ^d	<p><i>Tenofowir</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>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuviru lub fumaranu tenofowiru dizoproksylu w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuviru i fumaranu tenofowiru dizoproksylu.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
Rylpiwiryna ^f (25 mg raz na dobę)	<p><i>Rylpiwiryna</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>Sofosbuwir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub rylpiwiryny w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i rylpiwiryny.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY PROTEAZY HIV		
Darunawir wzmocniony rytonawirem ^f (800/100 mg raz na dobę)	<p><i>Darunawir</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>Sofosbuwir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub darunawiru (wzmocnionego rytonawirem) w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i darunawiru.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY INTEGRAZY		
Raltegrawir ^f (400 mg dwa razy na dobę)	<p><i>Raltegrawir</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>Sofosbuwir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub raltegrawiru w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i raltegrawiru.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat/etynylo-estradiol	<p><i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Etynyloestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki norgestymatu/etynyloestradiolu w przypadku równoczesnego podawania sofosbuwiru i norgestymatu/etynyloestradiolu.

n.d. = niedostępne/nie dotyczy

a. Średni stosunek (90% CI) farmakokinetyki równocześnie podawanego leku w przypadku podawania z sofosbuwirem/bez sofosbuwiru i średni stosunek sofosbuwiru i GS-331007 z jednocześnie podawanym lekiem/bez jednocześnie podawanego leku. Brak wpływu = 1,00

b. Wszystkie badania interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników

c. Porównanie oparte na kontroli historycznej

d. Podawane w postaci produktu Atripla

e. Granica biorównoważności 80%-125%

f. Granica równoważności 70%-143%

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja mężczyzn i kobiet

W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną należy zachować nadzwyczajną ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek i u partnerek pacjentów. Istotne działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne wykazano u wszystkich gatunków zwierząt narażonych na rybawirynę (patrz punkt 4.4). Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres po zakończeniu leczenia zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania sofosbuwiru u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. U szczurów i królików nie obserwowano wpływu na rozwój płodu po podaniu największych badanych dawek. Jednak nie było możliwe całkowite oszacowanie marginesów narażenia uzyskiwanych dla sofosbuwiru u szczurów względem narażenia u ludzi po podaniu zalecanej dawki klinicznej (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Sovaldi w okresie ciąży.

Jednak w przypadku równoczesnego podawania rybawiryny z sofosbuwirem zastosowanie mają przeciwwskazania dotyczące stosowania rybawiryny w okresie ciąży (patrz również Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sofosbuwir i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego produkt Sovaldi nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych uzyskanych u ludzi dotyczących działania produktu Sovaldi na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Sovaldi wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia sofosbuwirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszano zmęczenie i zaburzenia uwagi, zawroty głowy i niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dorosłych

Podczas leczenia sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną lub z peginterferonem alfa i rybawiryną najczęściej zgłaszane działania niepożądane były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa leczenia rybawiryną i peginterferonem alfa, bez zwiększenia częstości występowania lub nasilenia oczekiwanych działań niepożądanych leku.

Ocena działań niepożądanych jest oparta na danych zbiorczych z pięciu badań klinicznych III fazy (z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej).

Odsetek pacjentów, które przerwały leczenie trwale z powodu działań niepożądanych, wynosił 1,4% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, 0,5% w przypadku pacjentów otrzymujących sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni, 0% w przypadku pacjentów otrzymujących sofosbuwir i rybawirynę przez 16 tygodni, 11,1% w przypadku pacjentów otrzymujących peginterferon alfa i rybawirynę przez 24 tygodnie i 2,4% w przypadku pacjentów otrzymujących sofosbuwir, peginterferon alfa i rybawirynę przez 12 tygodni.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Produkt Sovaldi badano głównie w skojarzeniu z rybawiryną, z peginterferonem alfa lub bez peginterferonu alfa. W tym kontekście nie zidentyfikowano działań niepożądanych swoistych dla sofosbuwiru. Najczęstszymi działaniami niepożdanymi, występującymi u pacjentów otrzymujących sofosbuwir i rybawirynę lub sofosbuwir, rybawirynę i peginterferon alfa, były: zmęczenie, ból głowy, nudności i bezsenność.

Następujące działania niepożądane zidentyfikowano dla sofosbuwiru w skojarzeniu z rybawiryną lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (tabela 6). Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 6: Działania niepożądane zidentyfikowane dla sofosbuwiru w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną

Częstość występowania	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</i>		
Często	zapalenie jamy nosowo-gardłowej	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>		
Bardzo często	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi
Często	niedokrwistość	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>		
Bardzo często		zmniejszenie apetytu
Często		zmniejszenie masy ciała
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>		
Bardzo często	bezsenna	bezsenna
Często	depresja	depresja, lęk, pobudzenie
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>		
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, ból głowy
Często	zaburzenia uwagi	migrena, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi
<i>Zaburzenia oka:</i>		
Często		niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		
Bardzo często		duszność, kaszel
Często	duszność, duszność wysiłkowa, kaszel	duszność wysiłkowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>		
Bardzo często	nudności	biegunka, nudności, wymioty
Często	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, niestrawność	zaparcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przelykowy
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>		
Bardzo często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>		
Bardzo często		wysypka, świąd
Często	łysienie, sucha skóra, świąd	łysienie, sucha skóra
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>		
Bardzo często		ból stawów, ból mięśni
Często	ból stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni	ból pleców, skurcze mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>		
Bardzo często	zmęczenie, drażliwość	dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka
Często	gorączka, astenia	ból w klatce piersiowej, astenia

a. SOF = sofosbuwir; b. RBV = rybawiryna; c. PEG = peginterferon alfa.

Inne specjalne grupy pacjentów

Równoczesne zakażenie HIV i HCV

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u dorosłych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów tylko z zakażeniem samym HCV, leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy (patrz punkt 5.1).

Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u dorosłych pacjentów z zakażeniem HCV przed przeszczepieniem wątroby był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy (patrz punkt 5.1).

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy (patrz punkt 5.1).

W badaniu 0126 zmniejszenie stężenia hemoglobiny w trakcie leczenia występowało bardzo często, przy czym u 32,5% (13/40 pacjentów) zmniejszenie stężenia hemoglobiny wyniosło < 10 g/dl, w tym u jednego pacjenta osiągnęło < 8,5 g/dl. Ośmiu pacjentów (20%) otrzymało epoetynę i (lub) produkt krwi. U 5 pacjentów (12,5%) odstawiono leki badane, zmodyfikowano lub przerwano ich podawanie z powodu działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Sovaldi u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat określono na podstawie danych pochodzących z otwartego badania klinicznego II fazy, w którym udział wzięło 50 pacjentów leczonych produktem Sovaldi i rybawiryną przez 12 tygodni (pacjenci z genotypem 2) oraz przez 24 tygodnie (pacjenci z genotypem 3). Obserwowane działania niepożądane były zgodne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych produktu Sovaldi oraz rybawiryny u dorosłych (patrz tabela 6).

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Arytmie serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy sofosbuwir stosowano w skojarzeniu z innym DAA (takim jak daklataswir, symeprewir i ledipaswir), i jednocześnie podawano amiodaron i/lub inne leki zmniejszające częstość uderzeń serca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Największą udokumentowaną dawką sofosbuwiru była pojedyncza dawka supratępeutyczna 1 200 mg sofosbuwiru, podana 59 zdrowym osobom. W tym badaniu nie obserwowano żadnych nieprzewidywalnych działań przy takiej dawce, a częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych były podobne do tych zgłaszanych w grupie otrzymującej placebo i grupie otrzymującej 400 mg sofosbuwiru. Działanie większych dawek jest nieznane.

Brak swoistego antidotum na przedawkowanie produktu Sovaldi. W przypadku przedawkowania konieczne jest kontrolowanie pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia. Leczenie przedawkowania produktu Sovaldi polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu funkcji życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Hemodializa może skutecznie usunąć główny, krążący we krwi metabolit GS-331007 (53% współczynnik ekstrakcji). 4-godzinna sesja hemodializy usuwała 18% podanej dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy; kod ATC: J05AX15

Mechanizm działania

Sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może być przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. W teście biochemicznym GS-461203 hamował aktywność polimerazy rekombinowanego NS5B z HCV genotypu 1b, 2a, 3a i 4a z 50% stężeniem hamującym (ang. *inhibitory concentration*, IC₅₀) w zakresie od 0,7 do 2,6 μM. GS-461203 (czynny metabolit

sofosbuwiru) nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani nie jest inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA.

Aktywność przeciwwirusowa

W testach z zastosowaniem replikonu HCV wartości stężenia skutecznego (EC_{50}) sofosbuwiru wobec replikonów pełnej długości genotypu 1a, 1b, 2a, 3a i 4a wynosiły odpowiednio: 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 i 0,04 μ M oraz wartości EC_{50} sofosbuwiru wobec chimerycznych replikonów 1b kodujących NS5B genotypu 2b, 5a lub 6a wynosiły od 0,014 do 0,015 μ M. Średnie wartości \pm SD EC_{50} sofosbuwiru wobec chimerycznych replikonów kodujących sekwencje NS5B z izolatów klinicznych wynosiło $0,068 \pm 0,024 \mu$ M dla genotypu 1a (n = 67), $0,11 \pm 0,029 \mu$ M dla genotypu 1b (n = 29), $0,035 \pm 0,018 \mu$ M dla genotypu 2 (n = 15) i $0,085 \pm 0,034 \mu$ M dla genotypu 3a (n = 106). W tych testach aktywność przeciwwirusowa *in vitro* sofosbuwiru wobec mniej powszechnych genotypów 4, 5 i 6 była podobna do obserwowanej w przypadku genotypów 1, 2 i 3.

Obecność 40% surowicy ludzkiej nie miała wpływu na aktywność sofosbuwiru przeciw HCV.

Oporność

W hodowli komórkowej

Replikony HCV ze zmniejszoną wrażliwością na sofosbuwir były wybrane z hodowli komórkowej dla wielu genotypów, w tym 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Zmniejszona wrażliwość na sofosbuwir była powiązana z głównym podstawieniem S282T w NS5B we wszystkich badanych genotypach replikonu. Mutageneza ukierunkowana podstawienia S282T w replikonach 8 genotypów warunkowała 2- do 18-krotnie zmniejszoną wrażliwość na sofosbuwir i zmniejszyła zdolność replikacji wirusa o 89% do 99% w porównaniu z odpowiednim typem dzikim. W testach biochemicznych rekombinowana polimeraza NS5B z genotypów 1b, 2a, 3a i 4a z ekspresją podstawienia S282T wykazywała zmniejszoną wrażliwość na GS-461203 w porównaniu do odpowiednich typów dzikich.

W badaniach klinicznych – Dorośli

W zbiorczej analizie 991 pacjentów otrzymujących sofosbuwir w badaniach III fazy, 226 pacjentów zakwalifikowało się do analizy oporności z powodu niepowodzenia wirusologicznego lub wczesnego przerwania przyjmowania badanego leku i obecności miana RNA HCV $> 1\ 000$ j.m./ml. Sekwencje NS5B po punkcie początkowym były dostępne dla 225 z 226 pacjentów, z danymi z głębokiego sekwencjonowania (wartość graniczna testu 1%) od 221 z tych pacjentów. Podstawienia S282T związanego z opornością na sofosbuwir nie wykryto u żadnej z tych pacjentów metodą głębokiego sekwencjonowania lub sekwencjonowania populacyjnego. Podstawienie S282T w NS5B oznaczono u jednej osoby otrzymującej produkt Sovaldi w monoterapii w badaniu II fazy. U tej osoby znajdowało się $< 1\%$ S282T HCV w punkcie początkowym i rozwinęło się S282T ($> 99\%$) 4 tygodnie po leczeniu, co prowadziło do 13,5-krotnej zmiany EC_{50} sofosbuwiru i zmniejszonej zdolności replikacji wirusa. Podstawienie S282T powróciło do typu dzikiego w ciągu następnych 8 tygodni i nie było już oznaczalne metodą głębokiego sekwencjonowania 12 tygodni po leczeniu.

W badaniach klinicznych III fazy w próbkach pobranych od wielu pacjentów zakażonych HCV genotypu 3 z nawrotem po leczeniu, wykryto dwa podstawienia NS5B, L159F i V321A. W izolatach od osób z takimi podstawieniami nie wykryto przesunięcia wrażliwości fenotypowej na sofosbuwir lub rybawiryne. Ponadto podstawienia S282R i L320F wykryto podczas leczenia metodą głębokiego sekwencjonowania u osób przed przeszczepieniem z częściową odpowiedzią na leczenie. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

Wpływ początkowych polimorfizmów HCV na wynik leczenia

Dorośli

Początkowe sekwencje NS5B uzyskano dla 1 292 pacjentów z badań III fazy metodą sekwencjonowania populacyjnego, a podstawienie S282T nie było wykryte u żadnej osoby z dostępną sekwencją początkową. W analizie oceniającej wpływ polimorfizmów początkowych na wynik leczenia nie zaobserwowano statystycznie znamiennej zależności między obecnością jakiegokolwiek wariantu NS5B HCV w punkcie początkowym i wynikiem leczenia.

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy początkowe sekwencje NS5B uzyskano dla 47 pacjentów, spośród których u jednego pacjenta wykryto podstawienie (F289L) w RAV NS5A. Ten pacjent osiągnął SVR12.

Oporność krzyżowa

Replikony HCV z ekspresją podstawienia S282T związanego z opornością na sofosbuwir były całkowicie wrażliwe na inne grupy leków przeciw HCV. Sofosbuwir zachował aktywność wobec podstawień L159F i L320F w NS5B związanych z opornością na inne inhibitory nukleozydów. Sofosbuwir był całkowicie aktywny wobec podstawień związanych z opornością na inne leki działające bezpośrednio na wirusy z różnymi mechanizmami działania, takie jak nienukleozydowe inhibitory NS5B, inhibitory proteazy NS3 i inhibitory NS5A.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność sofosbuwiru oceniano w pięciu badaniach III fazy z udziałem łącznie 1 568 dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu od 1 do 6. Jedno badanie było przeprowadzane z udziałem uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 1, 4, 5 lub 6 w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a i rybawiryną, a pozostałe cztery badania były przeprowadzane z udziałem pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 2 lub 3 w skojarzeniu z rybawiryną, w tym jedno z udziałem uprzednio nieleczonych pacjentów, jedno z udziałem pacjentów nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem, jedno z udziałem pacjentów uprzednio leczonych schematem opartym na interferonie i jedno z udziałem wszystkich pacjentów niezależnie od uprzedniej historii leczenia lub możliwości leczenia interferonem. Pacjenci w tych badaniach mieli wyrównaną chorobę wątroby, w tym marskość wątroby. Sofosbuwir podawano w dawce 400 mg raz na dobę. Dawka rybawiryny wynosiła 1 000-1 200 mg na dobę w zależności od masy ciała, podawane w dwóch dawkach podzielonych, a dawka peginterferonu alfa 2a wynosiła 180 µg na tydzień, jeśli właściwe. Czas trwania leczenia był stały we wszystkich badaniach i nie zależał od miana RNA HCV poszczególnych pacjentów (algorytm oparty o brak odpowiedzi).

Wartości RNA HCV w osoczu były mierzone podczas badań klinicznych testem COBAS TaqMan HCV (wersja 2.0) do stosowania z High Pure System. Test miał dolną granicę oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ) 25 j.m./ml. Trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. *sustained virologic response*, SVR) była pierwszorzędownym punktem końcowym do ustalenia wyleczalności HCV dla wszystkich badań, zdefiniowanym jako miano RNA HCV mniejsze niż LLOQ po 12 tygodniach po zakończeniu leczenia (SVR12).

Badania kliniczne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 1, 4, 5 i 6

Dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni – badanie NEUTRINO (badanie 110)

NEUTRINO było otwartym, prowadzonym w jednej grupie badaniem oceniającym 12-tygodniowe leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a i rybawiryną pacjentów uprzednio nieleczonych z zakażeniem HCV wywołanym wirusem genotypu 1, 4, 5 lub 6.

U leczonych pacjentów (n = 327) mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres od 19 do 70); 64% pacjentów było płci męskiej; 79% było rasy białej; 17% było rasy czarnej; 14% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 29 kg/m² (zakres od 18 do 56 kg/m²); 78% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 17% miało marskość wątroby; 89% miało HCV genotypu 1 i 11% miało HCV genotypu 4, 5 lub 6. Tabela 7 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir, peginterferon alfa i rybawirynę.

Tabela 7: Odsetki odpowiedzi w badaniu NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 tygodni (n = 327)
Ogólne SVR12	91% (296/327)
Wynik u pacjentów bez SVR12	
Nieprowadzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/327
Nawrót ^a	9% (28/326)
Inny ^b	1% (3/327)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Odsetki odpowiedzi dla wybranych podgrup są przedstawione w tabeli 8.

Tabela 8: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup w badaniu NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 tygodni (n = 327)
Genotyp	
Genotyp 1	90% (262/292)
Genotyp 4, 5 lub 6	97% (34/35)
Marskość wątroby	
Nie	93% (253/273)
Tak	80% (43/54)
Rasa	
czarna	87% (47/54)
inna niż czarna	91% (249/273)

Odsetki SVR12 były podobnie duże u pacjentów z początkowym allelem IL28B C/C [94/95 (99%)] i allelem innym niż C/C (C/T lub T/T) [202/232 (87%)].

27/28 pacjentów z HCV genotypu 4 uzyskało SVR12. Jedna osoba z zakażeniem HCV genotypu 5 i wszystkich 6 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 6 w tym badaniu uzyskały SVR12.

Badania kliniczne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 2 i 3

Osoby dorosłe uprzednio nielezione – badanie FISSION (badanie 1231)

FISSION było randomizowanym, otwartym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, oceniającym 12-tygodniowe leczenie sofosbuwirem i rybawiryną w porównaniu z 24-tygodniowym leczeniem peginterferonem alfa 2a i rybawiryną z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych z zakażeniem HCV genotypu 2 lub 3. Dawki rybawiryny, stosowane w grupie otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę i grupie otrzymującej peginterferon alfa 2a i rybawirynę, wynosiły odpowiednio 1 000-1 200 mg/dobę w zależności od masy ciała i 800 mg/dobę niezależnie od masy ciała. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 i stratyfikowani według marskości wątroby (obecność wobec braku), genotypu HCV (2 wobec 3) i początkowego miana RNA HCV (< 6 log₁₀ j.m./ml wobec ≥ 6 log₁₀ j.m./ml). Pacjenci z HCV genotypu 2 lub 3 byli włączeni do badania w stosunku około 1:3.

U leczonych pacjentów (n = 499) mediana wieku wynosiła 50 lat (zakres od 19 do 77); 66% pacjentów było płci męskiej; 87% było rasy białej; 3% było rasy czarnej; 14% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 28 kg/m² (zakres od 17 do 52 kg/m²); 57% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 20% miało marskość wątroby; 72% miało HCV genotypu 3. Tabela 9 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę i grupy otrzymującej peginterferon alfa i rybawirynę.

Tabela 9: Odsetki odpowiedzi w badaniu FISSION

	SOF+RBV 12 tygodni (n = 256)^a	PEG+RBV 24 tygodnie (n = 243)
Ogólne SVR12	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotyp 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotyp 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Nawrót ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Inny ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Analiza skuteczności obejmuje 3 pacjentów z zakażeniem HCV rekombinowanego genotypu 2/1.

b. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

c. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Różnica w ogólnym odsetku SVR12 między grupą otrzymującą sofosbuwir i rybawiryne a grupą otrzymującą peginterferon alfa i rybawiryne wynosiła 0,3% (95% przedział ufności: -7,5% do 8,0%) i badanie spełniło wstępnie określone kryterium równoważności.

Odsetki odpowiedzi dotyczących pacjentów z marskością wątroby w punkcie początkowym są przedstawione w tabeli 10 według genotypu HCV.

Tabela 10: Odsetki SVR12 według marskości wątroby i genotypu w badaniu FISSION

	Genotyp 2		Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 tygodni (n = 73)^a	PEG+RBV 24 tygodnie (n = 67)	SOF+RBV 12 tygodni (n = 183)	PEG+RBV 24 tygodnie (n = 176)
Marskość wątroby				
Nie	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Tak	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. Analiza skuteczności obejmuje 3 pacjentów z zakażeniem HCV rekombinowanego genotypu 2/1.

Osoby dorosłe nietolerujące, niekwalifikujące się lub niechętnie leczeniu interferonem – badanie POSITRON (badanie 107)

POSITRON było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniającym 12-tygodniowe leczenie sofosbuwirem i rybawiryne (n = 207) w porównaniu do placebo (n = 71) z udziałem pacjentów nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 3:1 i stratyfikowani według marskości wątroby (obecność wobec braku).

U leczonych pacjentów (n = 278) mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres od 21 do 75); 54% pacjentów było płci męskiej; 91% było rasy białej; 5% było rasy czarnej; 11% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 28 kg/m² (zakres od 18 do 53 kg/m²); 70% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 16% miało marskość wątroby; 49% miało HCV genotypu 3. Odsetek pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia interferonem, nie kwalifikowali się do leczenia interferonem lub byli niechętni leczeniu interferonem, wynosił odpowiednio 9%, 44% i 47%. Większość pacjentów nie była uprzednio leczona z powodu HCV (81,3%). Tabela 11 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawiryne oraz grupy otrzymującej placebo.

Tabela 11: Odsetki odpowiedzi w badaniu POSITRON

	SOF+RBV 12 tygodni (n = 207)	Placebo 12 tygodni (n = 71)
Ogólne SVR12	78% (161/207)	0/71
Genotyp 2	93% (101/109)	0/34
Genotyp 3	61% (60/98)	0/37
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/207	97% (69/71)
Nawrót ^a	20% (42/205)	0/0
Inny ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępnym do dalszych obserwacji).

Odsetek SVR12 w grupie otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę był statystycznie znamieny w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p < 0,001$).

Tabela 12 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby i klasyfikacji leczenia interferonem.

Tabela 12: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu POSITRON

	SOF+RBV 12 tygodni	
	Genotyp 2 (n = 109)	Genotyp 3 (n = 98)
Marskość wątroby		
Nie	92% (85/92)	68% (57/84)
Tak	94% (16/17)	21% (3/14)
Klasyfikacja leczenia interferonem		
Niekwalifikujący się	88% (36/41)	70% (33/47)
Brak tolerancji	100% (9/9)	50% (4/8)
Niechętny	95% (56/59)	53% (23/43)

Osoby dorosłe uprzednio leczone – badanie FUSION (badanie 108)

FUSION było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem oceniającym 12- lub 16-tygodniowe leczenie sofosbuwirem i rybawiryną u pacjentów, którzy nie uzyskali SVR podczas uprzedniego leczenia opartego na interferonie (pacjenci z nawrotem lub niereagujący na leczenie). Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 i stratyfikowani według marskości wątroby (obecność wobec braku) i genotypu HCV (2 wobec 3).

U leczonych pacjentów (n = 201) mediana wieku wynosiła 56 lat (zakres od 24 do 70); 70% pacjentów było płci męskiej; 87% było rasy białej; 3% było rasy czarnej; 9% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 29 kg/m² (zakres od 19 do 44 kg/m²); 73% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 34% miało marskość wątroby; 63% miało HCV genotypu 3; 75% miało uprzednio nawrót. Tabela 13 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni i 16 tygodni.

Tabela 13: Odsetki odpowiedzi w badaniu FUSION

	SOF+RBV 12 tygodni (n = 103)^a	SOF+RBV 16 tygodni (n = 98)^a
Ogólne SVR12	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotyp 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotyp 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/103	0/98
Nawrót ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Inny ^c	3% (3/103)	0/98

a. Analiza skuteczności obejmuje 6 pacjentów z zakażeniem HCV rekombinowanego genotypu 2/1.

b. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

c. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Tabela 14 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby i odpowiedzi na uprzednie leczenie HCV.

Tabela 14: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu FUSION

	Genotyp 2		Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 tygodni (n = 39)	SOF+RBV 16 tygodni (n = 35)	SOF+RBV 12 tygodni (n = 64)	SOF+RBV 16 tygodni (n = 63)
Marskość wątroby				
Nie	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Tak	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Odpowiedź na uprzednie leczenie HCV				
Osoba z nawrotem	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Osoba niereagująca na leczenie	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Osoby dorosłe uprzednio nieleczone i leczone – badanie VALENCE (badanie 133)

VALENCE było badaniem III fazy oceniającym sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną w zależności masy ciała w leczeniu zakażenia HCV genotypu 2 lub 3 u uprzednio nieleczonych pacjentów lub pacjentów, którzy nie uzyskali SVR podczas uprzedniego leczenia opartego na interferonie, w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. Badanie było zaplanowane jako bezpośrednie porównanie sofosbuwiru i rybawiryny z placebo przez 12 tygodni. Jednak na podstawie pojawiających się danych badanie zostało odsłonięte i wszyscy pacjenci z zakażeniem HCV genotypu 2 nadal otrzymywali sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni, podczas gdy leczenie pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3 przedłużono do 24 tygodni. W momencie zmiany 11 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3 ukończyło już leczenie sofosbuwirem i rybawiryną przez 12 tygodni.

U leczonych pacjentów (n = 419) mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres od 19 do 74); 60% pacjentów było płci męskiej; mediana wskaźnika masy ciała wynosiła 25 kg/m² (zakres od 17 do 44 kg/m²); średnie początkowe miano RNA HCV wynosiło 6,4 log₁₀ j.m./ml; 21% miało marskość wątroby; 78% miało HCV genotypu 3; 65% miało uprzednio nawrót. Tabela 15 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni i 24 tygodni.

Osoby otrzymujące placebo nie są przedstawione w tabelach, ponieważ żadna z nich nie osiągnęła SVR12.

Tabela 15: Odsetki odpowiedzi w badaniu VALENCE

	Genotyp 2 SOF+RBV 12 tygodni (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 12 tygodni (n = 11)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 tygodnie (n = 250)
Ogólne SVR12	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Wynik u pacjentów bez SVR12			
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Nawrót ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Inny ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Tabela 16 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby i narażenia na uprzednie leczenie HCV.

Tabela 16: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu VALENCE

	Genotyp 2 SOF+RBV 12 tygodni (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 tygodnie (n = 250)
Uprzednio nieleczeni	97% (31/32)	93% (98/105)
Bez marskości wątroby	97% (29/30)	93% (86/92)
Z marskością wątroby	100% (2/2)	92% (12/13)
Uprzednio leczeni	90% (37/41)	77% (112/145)
Bez marskości wątroby	91% (30/33)	85% (85/100)
Z marskością wątroby	88% (7/8)	60% (27/45)

Zgodność SVR12 do SVR24

Zgodność między SVR12 i SVR24 (SVR 24 tygodnie po zakończeniu leczenia) po leczeniu sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną lub z rybawiryną i pegylowanym interferonem wykazuje dodatnią wartość predykcyjną wynoszącą 99% i ujemną wartość predykcyjną wynoszącą 99%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w specjalnych grupach pacjentów

Dorośli pacjenci z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV - PHOTON-1 (badanie 123)

Sofosbuwir był badany w otwartym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 12- lub 24-tygodniowego leczenia sofosbuwirem i rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 1, 2 lub 3, z równoczesnym zakażeniem HIV-1. Pacjenci z genotypem 2 i 3 byli uprzednio nieleczeni lub leczeni, natomiast pacjenci z genotypem 1 byli uprzednio nieleczeni. Czas trwania leczenia wynosił 12 tygodni u uprzednio nieleczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 2 lub 3 i 24 tygodnie u uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3, jak również u wszystkich pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1. Pacjenci otrzymywali 400 mg sofosbuwiru i rybawirynę w zależności od masy ciała (1 000 mg w przypadku pacjentów o masie ciała < 75 kg lub 1 200 mg w przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 75 kg). Pacjenci albo nie otrzymywali leczenia przeciwretrowirusowego mając liczbę komórek CD4+ > 500 komórek/mm³, albo występowała u nich supresja wirerii HIV-1 z liczbą komórek CD4+ > 200 komórek/mm³. 95% pacjentów otrzymywało leczenie przeciwretrowirusowe w momencie włączenia do badania. Wstępne dane SVR12 są dostępne dla 210 pacjentów.

Tabela 17 przedstawia odsetki odpowiedzi według genotypu i narażenia na uprzednie leczenie HCV.

Tabela 17: Odsetki odpowiedzi w badaniu PHOTON-1

	Genotyp 2/3 uprzednio nieleczeni SOF+RBV 12 tygodni (n = 68)	Genotyp 2/3 uprzednio leczeni SOF+RBV 24 tygodnie (n = 28)	Genotyp 1 uprzednio nieleczeni SOF+RBV 24 tygodnie (n = 114)
Ogólne SVR12	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Wynik u pacjentów bez SVR12			
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Nawrót ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Inny ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Tabela 18 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby.

Tabela 18: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu PHOTON-1

	HCV genotypu 2		HCV genotypu 3	
	SOF+RBV 12 tygodni TN (n = 26)	SOF+RBV 24 tygodnie TE (n = 15)	SOF+RBV 12 tygodni TN (n = 42)	SOF+RBV 24 tygodnie TE (n = 13)
Łącznie	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Bez marskości wątroby	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Marskość wątroby	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN = uprzednio nieleczeni (ang. *treatment-naïve*, TN); TE = uprzednio leczeni (ang. *treatment-experienced*, TE).

Dorośli pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby – badanie 2025

Sofosbuwir badano u pacjentów z zakażeniem HCV przed przeszczepieniem wątroby w otwartym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sofosbuwiru i rybawiryny podawanych przed przeszczepieniem w celu zapobiegnięcia ponownemu zakażeniu HCV po przeszczepieniu. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była odpowiedź wirusologiczna po przeszczepieniu (ang. *post-transplant virologic response*, pTVR, RNA HCV < LLOQ 12 tygodni po przeszczepieniu). Pacjenci zakażeni HCV niezależnie od genotypu z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC), spełniający kryteria MILAN, otrzymywali 400 mg sofosbuwiru i 1 000-1 200 mg rybawiryny codziennie przez maksymalnie 24 tygodnie, następnie zmienione na 48 tygodni, lub do czasu przeszczepienia wątroby, co wystąpiło pierwsze. Analizę przejściową przeprowadzono u 61 pacjentów, którzy otrzymywali sofosbuwir i rybawirynę; większość pacjentów z HCV genotypu 1, 44 pacjentów miało stopień A według klasyfikacji CPT i 17 pacjentów miało stopień B według klasyfikacji CPT. U tych 61 pacjentów 44 pacjentów było poddanych przeszczepieniu wątroby po maksymalnie 48-tygodniowym leczeniu sofosbuwirem i rybawiryną; 41 miało miano RNA HCV < LLOQ w momencie przeszczepienia. Odsetki odpowiedzi wirusologicznej 41 pacjentów po przeszczepieniu z mianem RNA HCV < LLOQ są opisane w tabeli 19. Czas trwania supresji wirusa przed przeszczepieniem był najbardziej predykcyjnym czynnikiem dla pTVR u osób, których miano RNA HCV było < LLOQ w momencie przeszczepienia.

Tabela 19: Odpowiedź wirusologiczna po przeszczepieniu u pacjentów z mianem RNA HCV < LLOQ w momencie przeszczepienia wątroby

	Tydzień 12 po przeszczepieniu (pTVR) ^b
Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów podlegających ocenie ^a	23/37 (62%)

a. Pacjenci podlegający ocenie są zdefiniowani jako ci, którzy osiągnęli określony punkt czasowy w momencie przeprowadzania analizy przejściowej.

b. pTVR: odpowiedź wirusologiczna po przeszczepieniu (RNA HCV < LLOQ 12 tygodni po przeszczepieniu).

U pacjentów, którzy przerwali leczenie po 24 tygodniach, zgodnie z protokołem, częstość nawrotów wynosiła 11/15.

Dorośli pacjenci po przeszczepieniu wątroby – badanie 0126

Sofosbuwir badano w otwartym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 24-tygodniowego leczenia sofosbuwirem i rybawiryną pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Kwalifikujący się pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i zostali poddani przeszczepieniu wątroby od 6 do 150 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pacjenci ci mieli miano RNA HCV $\geq 10^4$ j.m./ml w badaniu przesiewowym i udowodnione przewlekłe zakażenie HCV przed przeszczepieniem na podstawie dokumentacji. Dawka początkowa rybawiryny wynosiła 400 mg, podawana w podzielonej dawce dobowej. Jeśli u pacjentów badanych utrzymywało się stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl, dawkę rybawiryny zwiększano w tygodniu 2. i 4. oraz maksymalnie co 4 tygodnie aż do osiągnięcia odpowiedniej dawki zależnej od masy ciała (1 000 mg na dobę u pacjentów o masie ciała < 75 kg, 1 200 mg na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 75 kg). Mediana dawki rybawiryny wynosiła 600 mg-800 mg na dobę w tygodniach 4.-24.

Włączono 40 pacjentów (33 z zakażeniem HCV genotypu 1, 6 z zakażeniem HCV genotypu 3 i 1 z zakażeniem HCV genotypu 4), spośród których u 35 nie powiodło się leczenie oparte na interferonie, a 16 miało marskość wątroby. 28 z 40 (70%) pacjentów osiągnęło SVR12: 22/33 (73%) z zakażeniem HCV genotypu 1, 6/6 (100%) z zakażeniem HCV genotypu 3 i 0/1 (0%) z zakażeniem HCV genotypu 4. Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli SVR12, osiągnęli również SVR24 i SVR48.

Przegląd wyników według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami

Poniższe tabele (tabela 20– tabela 23) przedstawiają dane z badań II fazy i III fazy dotyczące dawkowania w celu pomocy klinicytom w określeniu najlepszego schematu dla poszczególnych pacjentów.

Tabela 20: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 1

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	90% (262/292)
		Genotyp 1a	92% (206/225)
		Genotyp 1b	83% (55/66)
		Bez marskości wątroby	93% (253/273)
		Marskość wątroby	80% (43/54)
Uprzednio nieleczeni i równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie	76% (87/114)
		Genotyp 1a	82% (74/90)
		Genotyp 1b	54% (13/24)
		Bez marskości wątroby	77% (84/109)
		Marskość wątroby	60% (3/5)

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni (QUANTUM ^b i 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie ^c	65% (104/159)
		Genotyp 1a ^c	69% (84/121)
		Genotyp 1b ^c	53% (20/38)
		Bez marskości wątroby ^c	68% (100/148)
		Marskość wątroby ^c	36% (4/11)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

a. U uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 brak danych dotyczących skojarzenia sofosbuwiru, peginterferonu alfa i rybawiryny. Należy rozważyć leczenie tych pacjentów i ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia sofosbuwirem, peginterferonem alfa i rybawiryną powyżej 12 tygodni i do 24 tygodni; zwłaszcza w przypadku tych podgrup, u których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną, zaawansowane zwłóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp IL28B inny niż CC).

b. Są to badania rozpoznawcze lub II fazy. Wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ liczby osób są małe, a na odsetki SVR może mieć wpływ dobór pacjentów.

c. Dane sumaryczne z obu badań.

Tabela 21: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 2

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	95% (69/73)
		Bez marskości wątroby	97% (59/61)
		Marskość wątroby	83% (10/12)
Nietolerujący, niekwalifikujący się lub niechętni leczeniu interferonem (POSITRON)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	93% (101/109)
		Bez marskości wątroby	92% (85/92)
		Marskość wątroby	94% (16/17)
Uprzednio leczeni (FUSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	82% (32/39)
		Bez marskości wątroby	90% (26/29)
		Marskość wątroby	60% (6/10)
Uprzednio nieleczeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	97% (31/32)
		Bez marskości wątroby	97% (29/30)
		Marskość wątroby	100% (2/2)
Uprzednio leczeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	90% (37/41)
		Bez marskości wątroby	91% (30/33)
		Marskość wątroby	88% (7/8)
Uprzednio leczeni (FUSION)	SOF+RBV 16 tygodni	Łącznie	89% (31/35)
		Bez marskości wątroby	92% (24/26)
		Marskość wątroby	78% (7/9)
Uprzednio nieleczeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	88% (23/26)
		Bez marskości wątroby	88% (22/25)
		Marskość wątroby	100% (1/1)
Uprzednio leczeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie ^a	93% (14/15)
		Bez marskości wątroby ^a	92% (12/13)
		Marskość wątroby ^a	100% (2/2)
Uprzednio nieleczeni (ELECTRON ^b i PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie ^c	96% (25/26)
Uprzednio leczeni (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	96% (22/23)
		Bez marskości wątroby	100% (9/9)
		Marskość wątroby	93% (13/14)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

a. Dane te są wstępne.

b. Są to badania rozpoznawcze lub II fazy. Wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ liczby osób są małe, a na odsetki SVR może mieć wpływ dobór pacjentów. W badaniu ELECTRON (N = 11) czas trwania leczenia peginterferonem alfa mieścił się w zakresie 4-12 tygodni w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną.

c. W tych dwóch badaniach wszyscy pacjenci nie mieli marskości wątroby.

Tabela 22: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 3

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	56% (102/183)
		Bez marskości wątroby	61% (89/145)
		Marskość wątroby	34% (13/38)
Nietolerujący, niekwalifikujący się lub niechętni leczeniu interferonem (POSITRON)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	61% (60/98)
		Bez marskości wątroby	68% (57/84)
		Marskość wątroby	21% (3/14)
Uprzednio leczeni (FUSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	30% (19/64)
		Bez marskości wątroby	37% (14/38)
		Marskość wątroby	19% (5/26)
Uprzednio leczeni (FUSION)	SOF+RBV 16 tygodni	Łącznie	62% (39/63)
		Bez marskości wątroby	63% (25/40)
		Marskość wątroby	61% (14/23)
Uprzednio nieleczeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie	93% (98/105)
		Bez marskości wątroby	94% (86/92)
		Marskość wątroby	92% (12/13)
Uprzednio leczeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie	77% (112/145)
		Bez marskości wątroby	85% (85/100)
		Marskość wątroby	60% (27/45)
Uprzednio nieleczeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	67% (28/42)
		Bez marskości wątroby	67% (24/36)
		Marskość wątroby	67% (4/6)
Uprzednio leczeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie ^a	92% (12/13)
		Bez marskości wątroby ^a	100% (8/8)
		Marskość wątroby ^a	80% (4/5)
Uprzednio nieleczeni (ELECTRON ^b i PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie ^c	97% (38/39)
Uprzednio leczeni (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	83% (20/24)
		Bez marskości wątroby	83% (10/12)
		Marskość wątroby	83% (10/12)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

a. Dane te są wstępne.

b. Są to badania rozpoznawcze lub II fazy. Wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ liczby osób są małe, a na odsetki SVR może mieć wpływ dobór pacjentów. W badaniu ELECTRON (N = 11) czas trwania leczenia peginterferonem alfa mieścił się w zakresie 4-12 tygodni w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną.

c. W tych dwóch badaniach wszyscy pacjenci nie mieli marskości wątroby.

Tabela 23: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 4, 5 i 6

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	97% (34/35)
		Bez marskości wątroby	100% (33/33)
		Marskość wątroby	50% (1/2)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

Dzieci i młodzież

Skuteczność sofosbuwiru u pacjentów zakażonych HCV w wieku od 12 do < 18 lat była poddana ocenie w otwartym badaniu klinicznym II fazy, w którym udział wzięło 50 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 2 (n=13) lub genotypu 3 (n=37). Pacjenci zakażeni HCV genotypu 2 i 3 byli leczeni w badaniu sofosbuwirem i rybawiryną odpowiednio przez 12 lub 24 tygodni.

Mediana wieku wśród 50 leczonych pacjentów wynosiła 15 lat (zakres: od 12 do 17 lat); 42% pacjentów stanowiły kobiety, 90% pacjentów było rasy białej, 4% rasy czarnej, 2% stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego i 4% stanowili pacjenci pochodzenia iberyjskiego

lub latynoamerykańskiego; średnia wartość wskaźnika masy ciała wynosiła 22 kg/m² (zakres: od 16 do 32 kg/m²); 18% pacjentów było uprzednio leczonych; u 66% pacjentów miano RNA HCV na początku leczenia było większe lub równe 800 000 j.m./ml; u 74% pacjentów występowały allele IL28B inne niż CC (CT lub TT); w badaniu nie brali udziału pacjenci z rozpoznaną marskością wątroby. U większości pacjentów (69%) doszło do zakażenia wertykalnego.

Odsetek pacjentów z genotypem 2, którzy osiągnęli SVR12 wynosił 100% (13/13), a odsetek pacjentów z genotypem 3, którzy osiągnęli SVR12 wynosił 97% (36/37). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego ani nawrotu podczas leczenia. Jeden pacjent zakażony HCV genotypu 3 osiągnął SVR4, ale nie zgłosił się na wizytę SVR12.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydom, który jest w znacznym stopniu metabolizowany. Aktywny metabolit tworzy się w hepatocytach i nie obserwuje się jego występowania w osoczu. Główny (> 90%) metabolit - GS-331007, jest nieaktywny. Tworzy się szlakami sekwencyjnymi i równoległymi do tworzenia aktywnego metabolitu.

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne sofosbuwiru i głównego, krążącego we krwi metabolitu GS-331007 oceniano u zdrowych osób dorosłych i u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Po podaniu doustnym sofosbuwir był wchłaniany szybko, a maksymalne stężenie w osoczu było obserwowane ~0,5-2 godzin po podaniu dawki, niezależnie od wielkości dawki. Maksymalne stężenie GS-331007 w osoczu było obserwowane między 2 do 4 godzin po podaniu dawki. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 do 6 (n = 986) AUC₀₋₂₄ w stanie stacjonarnym dla sofosbuwiru i GS-331007 wynosiło odpowiednio 1 010 ng•h/ml i 7 200 ng•h/ml. W porównaniu do osób zdrowych (n = 284), AUC₀₋₂₄ dla sofosbuwiru i GS-331007 były odpowiednio o 57% większe i 39% mniejsze u pacjentów zakażonych HCV.

Wpływ pożywienia

W przypadku przyjmowania na czczo, podanie dawki pojedynczej sofosbuwiru ze standaryzowanym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów spowolniło szybkość wchłaniania sofosbuwiru. Stopień wchłaniania sofosbuwiru zwiększył się około 1,8-krotnie, z małym wpływem na stężenie maksymalne. Narażenie na GS-331007 nie było zmienione w obecności posiłku o dużej zawartości tłuszczów.

Dystrybucja

Sofosbuwir nie jest substratem transporterów wychwytu wątrobowego, polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP) 1B1 lub 1B3 ani transportera kationów organicznych (OCT) 1. GS-331007 nie jest substratem transporterów nerkowych, w tym transportera anionów organicznych (OAT) 1 lub 3, OCT 2, MRP2, P-gp, BCRP lub MATE1 w czasie gdy podlega czynnemu wydzielaniu kanalikowemu. Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami transporterów leku P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ani OCT1. GS-331007 nie jest inhibitorem OAT1, OCT2 ani MATE1.

Sofosbuwir wiąże się w około 85% z białkami osocza ludzkiego (dane *ex vivo*), a wiązanie jest niezależne od stężenia leku w zakresie od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Wiązanie GS-331007 z białkami było minimalne w osoczu ludzkim. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru znakowanego ¹⁴C u osób zdrowych stosunek radioaktywności ¹⁴C w krwi do osocza wynosił około 0,7.

Metabolizm

Sofosbuwir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do farmakologicznie czynnej postaci trifosforanu analogu nukleozydu GS-461203. Aktywacyjny szlak metaboliczny obejmuje sekwencyjną hydrolizę reszty karboksyloestrowej katalizowaną przez ludzką katepsynę A (CatA) lub karboksyloesterazę 1 (CES1) i rozpad fosforamidazowy przez białko triady histydynowej wiążące nukleotydy 1 (HINT1), a następnie fosforylację przez szlak biosyntezy nukleotydów pirymidynowych. Defosforylacja prowadzi do utworzenia metabolitu nukleozydowego GS-331007, którego nie można skutecznie poddać ponownej fosforylacji i który nie wykazuje aktywności przeciw HCV *in vitro*.

Sofosbuvir i GS-331007 nie są substratami ani inhibitorami enzymów UGT1A1 ani CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sofosbuviru znakowanego ^{14}C , sofosbuvir i GS-331007 stanowiły odpowiednio około 4% i > 90% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne (suma AUC skorygowanego według masy cząsteczkowej dla sofosbuviru i jego metabolitów).

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sofosbuviru znakowanego ^{14}C , średni całkowity odzysk dawki był większy niż 92%, z czego około 80%, 14% i 2,5% było odzyskane odpowiednio w moczu, kale i wydychanym powietrzu. Większość dawki sofosbuviru odzyskanej w moczu stanowił GS-331007 (78%), podczas gdy 3,5% było odzyskane w postaci sofosbuviru. Dane te wskazują, że klirens nerkowy jest głównym szlakiem eliminacji GS-331007 z dużą częścią aktywnie wydalaną. Mediana końcowych okresów półtrwania sofosbuviru i GS-331007 wynosiła odpowiednio 0,4 i 27 godzin.

Liniiowość lub nieliniiowość

Liniiowość dawki sofosbuviru i jego głównego metabolitu GS-331007 była oceniana u osób zdrowych na czczo. AUC dla sofosbuviru i GS-331007 są prawie proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 200 mg do 400 mg.

Właściwości farmakokinetyczne w specjalnych grupach pacjentów

Płeć i rasa

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce sofosbuviru i GS-331007 ze względu na płeć lub rasę.

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki w populacji pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że w analizowanym zakresie wieku (od 19 do 75 lat) wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na narażenie na sofosbuvir i GS-331007. Badania kliniczne sofosbuviru obejmowały 65 pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Odsetki odpowiedzi obserwowane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat były podobne do tych u pacjentów młodszych we wszystkich grupach terapeutycznych.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę sofosbuviru badano u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV, z łagodnymi ($\text{eGFR} \geq 50$ i < 80 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi ($\text{eGFR} \geq 30$ i < 50 ml/min/1,73 m²), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{eGFR} < 30$ ml/min/1,73 m²) i u pacjentów z ESRD wymagających hemodializy po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuviru. W przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($\text{eGFR} > 80$ ml/min/1,73 m²), $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ dla sofosbuviru było odpowiednio o 61%, 107% i 171% większe w przypadku łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek, podczas gdy $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ dla GS-331007 było odpowiednio o 55%, 88% i 451% większe. U pacjentów z ESRD, względem pacjentów z prawidłową czynnością nerek, $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ dla sofosbuviru było o 28% większe w przypadku podania dawki sofosbuviru 1 godzinę przed hemodializą w porównaniu z o 60% większym w przypadku podania dawki sofosbuviru 1 godzinę po hemodializie. Nie było możliwe miarodajne określenie $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ GS-331007 u pacjentów z ESRD. Jednak dane wskazują odpowiednio co najmniej 10-krotnie i 20-krotnie większe narażenie na GS-331007 u pacjentów z ESRD w porównaniu z osobami zdrowymi jeśli produkt Sovaldi jest podawany 1 godzinę przed hemodializą lub 1 godzinę po hemodializie.

Hemodializa może skutecznie usunąć główny, krążący we krwi metabolit GS-331007 (53% współczynnik ekstrakcji). 4-godzinna hemodializa usuwała około 18% podanej dawki. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu Sovaldi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ESRD (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano po 7-dniowym podawaniu dawki 400 mg sofosbuwiru u pacjentów zakażonych HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C według klasyfikacji CPT). U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, AUC_{0-24} dla sofosbuwiru było odpowiednio o 126% i 143% większe w przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby, podczas gdy AUC_{0-24} dla GS-331007 było odpowiednio o 18% i 9% większe. Analiza farmakokinetyki populacji u pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że marskość wątroby nie miała istotnego klinicznie wpływu na narażenie na sofosbuwir i GS-331007. Nie ma zaleceń odnośnie dostosowania dawki sofosbuwiru u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Narażenia na sofosbuwir i GS-331007 u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat były podobne do narażenia u dorosłych z badań II/III fazy po podaniu sofosbuwiru (400 mg). Nie określono farmakokinetyki sofosbuwiru i GS-331007 u dzieci i młodzieży w wieku < 12 lat.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wykazano, że skuteczność pod względem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, jest zależna od narażenia na sofosbuwir i GS-331007. Jednak nie potwierdzono, aby którakolwiek z tych substancji była ogólnym markerem zastępczym skuteczności (SVR12) po podaniu dawki terapeutycznej 400 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych po podaniu dawki wielokrotnej szczurom i psom, duże dawki diastereomerycznej mieszaniny 1:1 powodowały działania niepożądane ze strony wątroby (psy) i serca (szczury) oraz reakcje żołądkowo-jelitowe (psy). Nie było możliwe oznaczenie narażenia na sofosbuwir w badaniach na gryzoniach, prawdopodobnie z powodu dużej aktywności esterazy. Jednak narażenie na główny metabolit GS-331007 po podaniu dawki powodującej działania niepożądane było 29-krotnie (szczury) i 123-krotnie (psy) większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuwiru. W badaniach toksyczności przewlekłej nie zaobserwowano zmian w wątrobie ani sercu przy narażeniu 9-krotnie (szczury) i 27-krotnie (psy) większym niż narażenie kliniczne.

Sofosbuwir nie był genotoksyczny w szeregu testów *in vitro* lub *in vivo*, w tym w testach mutagenności bakteryjnej, aberracji chromosomowej przy użyciu limfocytów z ludzkiej krwi obwodowej i testach mikrojądrowych *in vivo* u myszy.

Badania nad rakotwórczością u myszy i szczurów nie wskazują na potencjał rakotwórczy sofosbuwiru podawanego w dawkach do 600 mg/kg/dobę u myszy i 750 mg/kg/dobę u szczurów. Narażenie na GS-331007 w tych badaniach było do 30-krotnie (myszy) i 15-krotnie (szczury) większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuwiru.

Sofosbuwir nie miał wpływu na żywotność zarodków i płodów ani na płodność u szczurów i nie miał działania teratogennego w badaniach rozwoju szczurów i królików. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych z zachowaniem, reprodukcją ani rozwojem potomstwa u szczurów. W badaniach na królikach narażenie na sofosbuwir było 9-krotnie większe niż oczekiwane narażenie kliniczne. W badaniach na szczurach nie było możliwe oznaczenie narażenia na sofosbuwir, ale marginesy narażenia w oparciu o główny metabolit u ludzi były od 8- do 28-krotnie większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuwiru.

Pochodne sofosbuwiru były transportowane przez łożysko u ciężarnych szczurów i do mleka karmiących szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki Sovaldi są dostarczane w butelkach z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierających 28 tabletek powlekanych z osuszającym żelem krzemionkowym i spiralą poliestrową.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełka tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanymi i pudełka tekturowe zawierające 84 (3 butelki po 28 tabletek) tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- ### • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu oceny nawrotów raka wątrobowokomórkowego w związku ze stosowaniem produktu Sovaldi, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia, na podstawie zatwierdzonego protokołu, prospektywnego badania bezpieczeństwa stosowania i przedstawienia jego wyników, podając dane uzyskane w kohorcie ściśle określonej grupy pacjentów. Raport końcowy ma być złożony nie później niż w:	II kwartale 2021 roku

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sovaldi 400 mg tabletki powlekane
Sofosbuwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
84 (3 butelki po 28 tabletek) tabletki powlekane.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/894/001 28 tabletek powlekanych
EU/1/13/894/002 84 (3 butelki po 28 tabletek) tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Sovaldi [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Sovaldi 400 mg tabletki powlekane Sofosbuwir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sovaldi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sovaldi
3. Jak przyjmować lek Sovaldi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sovaldi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sovaldi i w jakim celu się go stosuje

Lek Sovaldi zawiera substancję czynną sofosbuwir, która jest stosowana do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do 18 lat.

Zapalenie wątroby typu C jest zakażeniem wątroby spowodowanym wirusem. Lek ten działa zmniejszając ilość wirusa zapalenia wątroby typu C w organizmie pacjenta i usuwając wirusa z krwi przez pewien okres czasu.

Lek Sovaldi przyjmuje się zawsze z innymi lekami. Nie będzie działał przyjmowany samodzielnie. Zazwyczaj jest on przyjmowany z:

- rybawiryną lub
- peginterferonem alfa i rybawiryną

Jest bardzo ważne, aby pacjent przeczytał również ulotki innych leków, przyjmowanych z lekiem Sovaldi. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leków przyjmowanych przez pacjenta należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sovaldi

Kiedy nie przyjmować leku Sovaldi

- Jeśli pacjent ma uczulenie na sofosbuwir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki).

→ **Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, powinien on natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

- **Jeśli pacjent obecnie przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**
 - **ryfampicyna i ryfabutyna** (antybiotyki stosowane do leczenia zakażeń, w tym gruźlicy);
 - **ziele dziurawca zwyczajnego** (*Hypericum perforatum* – lek ziołowy stosowany do leczenia depresji);
 - **karbamazepina, fenobarbital i fenytoina** (leki stosowane do leczenia padaczki i zapobiegania napadom drgawkowym).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Sovaldi przyjmuje się zawsze z innymi lekami (patrz punkt 1 powyżej). Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent:

- aktualnie przyjmuje lub przyjmował w ciągu ostatnich kilku miesięcy amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca (lekarz może rozważyć alternatywne metody leczenia)
- ma problemy z wątrobą inne niż wirusowe zapalenie wątroby typu C, np. jeśli pacjent czeka na przeszczepienie wątroby
- występuje aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta
- ma problemy z nerkami. Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli u pacjenta występują poważne problemy z nerkami lub jeśli pacjent jest poddawany dializie, ponieważ działanie leku Sovaldi na pacjentów z poważnymi problemami z nerkami nie było w pełni zbadane.

Należy natychmiast powiadomić lekarza o przyjmowaniu którykolwiek leków na problemy z sercem oraz jeśli w trakcie leczenia wystąpią:

- duszności albo zaostrzenie istniejących już duszności
- zawroty głowy
- kołatanie serca
- omdlenie

Badania krwi

Lekarz zleci wykonanie badania krwi przed rozpoczęciem, w czasie i po zakończeniu stosowania leku Sovaldi. Jest to robione, aby lekarz mógł:

- podjąć decyzję, jakie inne leki pacjent ma przyjmować razem z lekiem Sovaldi i przez jaki czas
- potwierdzić, że leczenie zadziałało i u pacjenta nie występuje wirus zapalenia wątroby typu C.

Dzieci i młodzież

Leku tego **nie** należy podawać dzieciom w wieku poniżej 12 lat. Stosowanie leku Sovaldi u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie było dotychczas badane.

Lek Sovaldi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków ziołowych i leków, które wydawane są bez recepty.

Warfaryna i inne podobne leki zwane antagonistami witaminy K, stosowane w celu rozrzedzenia krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.

W szczególności nie należy przyjmować leku Sovaldi, gdy pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- okskarbazepina (lek stosowany do leczenia padaczki i zapobiegania napadom drgawkowym);
- modafinil (lek stosowany do leczenia osób z narkolepsją, który pomaga im nie zasypiać).

Mogą one spowodować słabsze działanie leku Sovaldi.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- amiodaron stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.

W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i antykoncepcja

Należy unikać ciąży w przypadku stosowania leku Sovaldi razem z rybawiryną. Rybawiryna może być bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka. Dlatego pacjentka i jej partner muszą podjąć szczególne środki ostrożności podczas aktywności seksualnej, jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę.

- Lek Sovaldi jest zazwyczaj stosowany z rybawiryną. Rybawiryna może szkodzić nienarodzonemu dziecku. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby pacjentka (lub partnerka pacjenta) **nie zaszła w ciążę** podczas leczenia.
- Pacjentka lub jej partner muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji **podczas leczenia i po jego zakończeniu**. Jest bardzo ważne, aby pacjentka bardzo dokładnie przeczytała punkt „Ciąża” w ulotce dla pacjenta dołączonej do rybawiryny. Należy zapytać się lekarza, jaka jest odpowiednia dla pacjentki skuteczna metoda antykoncepcji.
- Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę w czasie stosowania leku Sovaldi lub w kolejnych miesiącach po leczeniu, konieczne jest **niezwłoczne skontaktowanie się z lekarzem**.

Karmienie piersią

Podczas stosowania leku Sovaldi nie należy karmić piersią. Nie wiadomo czy sofosbuwir, substancja czynna leku Sovaldi przenika do ludzkiego mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas przyjmowania leku Sovaldi razem z innymi lekami do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C pacjenci zgłaszali zmęczenie, zawroty głowy, niewyraźne widzenie i zaburzenia uwagi. Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z tych działań niepożądanych, nie należy prowadzić pojazdów ani posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać żadnych maszyn.

3. Jak przyjmować lek Sovaldi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka

Zalecana dawka to **jedna tabletką raz na dobę**, przyjmowana z pożywieniem. Lekarz udzieli informacji, jak długo należy przyjmować lek Sovaldi.

Tabletkę należy połknąć w całości. Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki, ponieważ ma bardzo gorzki smak. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma problemy z połykaniem tabletek.

Lek Sovaldi należy zawsze przyjmować w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciwko zapaleniu wątroby typu C.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **w ciągu 2 godzin** od przyjęcia leku Sovaldi, należy przyjąć następną tabletkę. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **po upływie 2 godzin** od przyjęcia leku, nie należy brać kolejnej tabletki aż do następnego przyjęcia tabletki według zwykłego schematu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sovaldi

Jeśli pacjent przyjmie przypadkowo więcej niż zalecaną dawkę, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc łatwo opisać, co zostało przyjęte.

Pominięcie przyjęcia leku Sovaldi

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki tego leku.

Jeśli pacjent pominie dawkę:

- **i zauważy to w ciągu 18 godzin** od czasu, kiedy zwykle przyjmuje lek Sovaldi, musi jak najszybciej przyjąć tabletkę. Następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- **i zauważy to 18 godzin lub później** od czasu, kiedy zwykle przyjmuje lek Sovaldi, powinien odczekać i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek w bliskim odstępie czasu).

Nie przerywać przyjmowania leku Sovaldi

Nie przerywać przyjmowania tego leku, aż lekarz zaleci przerwanie. Jest bardzo ważne, aby pacjent zakończył pełny cykl leczenia, aby leki miały jak najlepszą możliwość wyleczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli pacjent przyjmuje lek Sovaldi w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (takim jak między innymi daklataswir, symeprewir i ledipaswir) oraz amiodaron (lek stosowany w leczeniu chorób serca), u pacjenta może wystąpić jedno lub kilka z poniższych działań niepożądanych:

- wolne lub nieregularne bicie serca albo zaburzenia rytmu serca
- duszności albo zaostrzenie istniejących już duszności

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych w trakcie leczenia.

Jeśli pacjent przyjmuje lek Sovaldi z rybawiryną lub zarówno peginterferonem alfa, jak i rybawiryną, u pacjenta może wystąpić jedno lub kilka z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- gorączka, dreszcze, objawy grypopodobne
- biegunka, nudności, wymioty
- trudności ze snem (bezsennosc)
- zmęczenie i drażliwość
- ból głowy
- wysypka, świąd skóry
- utrata apetytu
- zawroty głowy
- ból mięśni, ból stawów
- zadyszka, kaszel

Badania krwi mogą również wykazać:

- małą liczbę czerwonych krwinek (niedokrwistość); objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, zadyszkę podczas wysiłku fizycznego
- małą liczbę białych krwinek (neutropenia); objawy mogą obejmować większą niż zwykle podatność na zakażenia, w tym gorączkę i dreszcze, ból gardła lub owrzodzenie w jamie ustnej
- małą liczbę płytek krwi
- zmiany w wątrobie (przejawiające się zwiększeniem stężenia substancji o nazwie bilirubina we krwi)

Częste działania niepożądane

(mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób)

- zmiany nastroju, depresja, uczucie lęku i pobudzenia,
- niewyraźne widzenie,
- ciężkie bóle głowy (migrena), utrata pamięci, utrata koncentracji,
- zmniejszenie masy ciała,
- zadyszka podczas wysiłku fizycznego,
- dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, refluks,
- wypadanie włosów i przerzedzenie włosów,
- sucha skóra,
- ból pleców, skurcze mięśni,
- ból w klatce piersiowej, osłabienie,
- przeziębienie (zapalenie jamy nosowo-gardłowej).

→Jeśli nasili się jakiegokolwiek z działań niepożądanych, należy zwrócić się do lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sovaldi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sovaldi

- **Substancją czynną leku jest sofosbuwir.** Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru.
- **Pozostałe składniki leku to:**
Rdzeń tabletki:
Mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

Otoczka:
Alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty.

Jak wygląda lek Sovaldi i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane to żółte tabletki w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7977” na drugiej stronie.

Każda butelka zawiera osuszający żel krzemionkowy (środek suszący), który należy trzymać w butelce, aby chronić tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełka tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanymi i 84 (3 butelki po 28 tabletek) tabletki powlekane. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825999

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>