

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sovaldi 400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg софосбувир (sofosbuvir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Жълта, филмирана таблетка с форма на капсула, с размери 20 mm x 9 mm, с вдлъбнато релефно означение “GSI” от едната страна и “7977” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sovaldi е показан в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

За специфичната активност в зависимост от генотипа на вируса на хепатит С (HCV) вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Sovaldi трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на пациенти с СНС.

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка от 400 mg, приета перорално веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2).

Sovaldi трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти. Не се препоръчва монотерапия със Sovaldi (вж. точка 5.1). Вижте също така Кратките характеристики на лекарствените продукти, които се използват в комбинация със Sovaldi. Препоръчителните лекарствен(и) продукт(и) за едновременно приложение и продължителността на лечението за комбинираната терапия със Sovaldi са представени в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителен(ни) лекарствен(и) продукт(и) за едновременно приложение и продължителност на комбинираната терапия със Sovaldi

Популация пациенти*	Лечение	Продължителност
Пациенти с СНС генотип 1, 4, 5 или 6	Sovaldi + рибавирин + пегинтерферон алфа	12 седмици ^{а, б}
	Sovaldi + рибавирин За употреба само при пациенти, неподходящи за лечение с пегинтерферон алфа или с непоносимост към пегинтерферон алфа (вж. точка 4.4)	24 седмици
Пациенти с СНС генотип 2	Sovaldi + рибавирин	12 седмици ^б
Пациенти с СНС генотип 3	Sovaldi + рибавирин + пегинтерферон алфа	12 седмици ^б
	Sovaldi + рибавирин	24 седмици
Пациенти с СНС, очакващи трансплантация на черен дроб	Sovaldi + рибавирин	До чернодробна трансплантация ^в

* Включва пациенти със съпътстваща инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV).

а. Няма данни за комбинацията на Sovaldi, рибавирин и пегинтерферон алфа при лекувани преди това пациенти с инфекция с HCV генотип 1 (вж. точка 4.4).

б. Трябва да се обмисли евентуално удължаване на продължителността на терапията над 12 седмици и до 24 седмици, особено за тези подгрупи, които имат един или повече фактори, анамнестично свързани с по-ниски честоти на отговор на лечение, базирано на схеми с интерферон (напр. напреднала фиброза/цироза, високи изходни вирусни концентрации, негроидна раса, IL28B различен от СС генотип, нулев отговор към предходна терапия с пегинтерферон алфа и рибавирин).

в. Вижте по-долу Специални популации пациенти – Пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация.

Дозата на рибавирин, когато се използва в комбинация със Sovaldi, е базирана на телесното тегло (< 75 kg = 1 000 mg и ≥ 75 kg = 1 200 mg) и се прилага перорално в два отделни приема с храна.

По отношение на едновременно приложение с други директно действащи антивирусни средства срещу HCV, вижте точка 4.4.

Промяна на дозата

Не се препоръчва намаляване на дозата на Sovaldi.

Ако софосбувир се използва в комбинация с пегинтерферон алфа и даден пациент получи тежка нежелана реакция, евентуално свързана с това лекарство, дозата на пегинтерферон алфа трябва да бъде намалена или да се спре приложението му. Вижте Кратката характеристика на

продукта пегинтерферон алфа за допълнителна информация относно намаляването на дозата и/или преустановяването на приема на пегинтерферон алфа.

Ако даден пациент получи тежка нежелана реакция, евентуално свързана с рибавирин, дозата на рибавирин трябва да бъде променена или да се спре приложението му. Таблица 2 дава указания за промяна на дозата и спиране приложението в зависимост от концентрацията на хемоглобина на пациента и сърдечния статус.

Таблица 2: Указания за промяна на дозата на рибавирин при едновременно приложение със Sovaldi

Лабораторни стойности	Намалете дозата на рибавирин до 600 mg/ден ако:	Спрате приложението на рибавирин, ако:
Хемоглобин при пациенти без сърдечно заболяване	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Хемоглобин при пациенти с анамнеза за стабилно сърдечно заболяване	≥ 2 g/dl спад на хемоглобина в хода на който и да е 4-седмичен период от лечението	< 12 g/dl въпреки 4 седмично лечение с намалена доза

След като един път приложението на рибавирин е спряно вследствие на отклонения в лабораторните показатели или клинични прояви, може да бъде направен опит за подновяване на приложението му с доза 600 mg дневно, която по-късно да бъде повишена до 800 mg дневно. Въпреки това, не се препоръчва дозата на рибавирин да се увеличава до първоначално назначената доза (1 000 mg до 1 200 mg дневно).

Прекратяване на приема

Ако бъде спряна употребата на другите лекарствени продукти, използвани в комбинация със Sovaldi, следва да се преустанови и употребата на Sovaldi (вж. точка 4.4).

Специални популации пациенти

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Sovaldi при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Безопасността и подходящата дозировка на Sovaldi не са установени за пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), налагаща хемодиализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Sovaldi при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh-Turcotte [CPT] клас А, В или С) (вж. точка 5.2). Не са установени безопасността и ефикасността на Sovaldi при пациенти с декомпенсирана цирроза.

Пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация

Продължителността на приложение на Sovaldi при пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация, трябва да бъде базирана на оценка на потенциалните ползи и рискове за всеки отделен пациент (вж. точка 5.1).

Реципиенти на чернодробни транспланкти

При реципиенти на чернодробни транспланкти се препоръчва да се приема Sovaldi в комбинация с рибавирин в продължение на 24 седмици. Препоръчва се начална доза 400 mg рибавирин да се прилага перорално, разделена в два отделни приема, с храна. Ако началната доза рибавирин се понася добре, дозата може да се титрира до максимум 1 000-1 200 mg дневно (1 000 mg за пациенти с тегло < 75 kg и 1 200 mg за пациенти с тегло ≥ 75 kg). Ако началната доза рибавирин не се понася добре, дозата трябва да се намали, както е клинично показано въз основа на стойностите на хемоглобина (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Sovaldi при деца и юноши на възраст < 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Филмираната таблетка е за перорално приложение. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетката цяла. Филмираната таблетка не трябва да се дъвче или разтрошава, поради горчивия вкус на активното вещество. Таблетката трябва да се приема с храна (вж. точка 5.2).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако повърнат в рамките на 2 часа след приема на дозата, трябва да приемат една допълнителна таблетка. Ако повърнат след повече от 2 часа след приема на дозата, не трябва да се приема допълнителна таблетка. Тези препоръки са базирани на кинетични данни за абсорбцията на софосбувир и GS-331007, които предполагат, че по-голямата част от дозата се абсорбира в рамките на 2 часа след прилагането ѝ.

Ако се пропусне доза и не са изминали повече от 18 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат таблетката възможно най-скоро и след това да приемат следващата доза в обичайното време. Ако са изминали повече от 18 часа, пациентите трябва да бъдат инструктирани да изчакат и да приемат следващата доза в обичайното време. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употреба с мощни индуктори на P-gp

Лекарствени продукти, които са мощни индуктори на P-гликопротеина (P-gp) в червата (рифампицин, рифабутин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин). Едновременното приложение ще намали значително плазмената концентрация на софосбувир и би могло да доведе до загуба на ефикасност на Sovaldi (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Sovaldi не се препоръчва за приложение като монотерапия и трябва да се предписва в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на хепатит С инфекция. Ако се спре окончателно употребата на другите лекарствени продукти, използвани в комбинация със Sovaldi, следва да се преустанови и употребата на Sovaldi (вж. точка 4.2). Направете справка с Кратките характеристики на едновременно предписваните лекарствени продукти, преди да започнете лечение със Sovaldi.

Тежка брадикардия и сърдечен блок

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок при употреба на софосбувир в комбинация с друго директно действащо антивирусно средство (ДДАС, в това число даклатасвир, симепрепир и ледипасвир) и едновременно прилаган амиодарон, със или без други лекарства, които понижават сърдечната честота. Механизмът не е установен.

Едновременното приложение на амиодарон е ограничено посредством клиничното разработване на софосбувир плюс ДДАС. Случаите са потенциално животозастрашаващи, поради това амиодарон трябва да се използва при пациенти, приемащи Sovaldi и друго ДДАС, само когато имат непоносимост към други алтернативни антиаритмични лекарства или те са противопоказани. Пациенти приемащи бета-блокери, или пациенти с подлежащи сърдечни

заболявания и/или чернодробно заболяване в напреднал стадий може да са изложени на повишен риск от симптоматична брадикардия при едновременно прилагане на амиодарон.

Ако едновременното приложение на амиодарон се счита за необходимо, се препоръчва внимателно проследяване на пациентите при започване на лечение с Sovaldi и друго ДДАС. Пациентите, за които е определено, че са изложени на висок риск от брадиаритмия, трябва да се наблюдават непрекъснато в продължение на 48 часа в подходяща клинична среда.

Поради дългия полуживот на амиодарон трябва да се извърши и подходящо проследяване при пациентите, които са преустановили приема на амиодарон в рамките на предходните няколко месеца и на които предстои прием на Sovaldi в комбинация с друго ДДАС.

Всички пациенти, приемащи Sovaldi и друго ДДАС в комбинация с амиодарон, със или без други лекарства, които понижават сърдечната честота, трябва също да бъдат предупредени за симптомите на брадикардия и сърдечен блок и да им бъде препоръчано незабавно да потърсят медицинска помощ, ако ги получат.

Лекувани преди това пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 4, 5 и 6

Sovaldi не е проучван в проучване фаза 3 при лекувани преди това пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 4, 5 и 6. Следователно оптималната продължителност на лечението в тази популация не е установена (вж. също точки 4.2 и 5.1).

Трябва да се обмисли лечение на тези пациенти и евентуално удължаване на продължителността на терапията със софосбувир, пегинтерферон алфа и рибавирин над 12 седмици и до 24 седмици, особено за тези подгрупи, които имат един или повече фактори, свързани анамнестично с по-ниски честоти на отговор на лечение, базирано на схеми с интерферон (напреднала фиброза/цироза, високи изходни вирусни концентрации, негроидна раса, IL28b различен от CC генотип).

Лечение на пациенти с инфекция с HCV генотип 5 или 6

Клиничните данни в подкрепа на употребата на Sovaldi при пациенти с инфекция с HCV генотип 5 и 6 са много ограничени (вж. точка 5.1).

Лечение без интерферон при инфекция с HCV генотип 1, 4, 5 и 6

Не са проучвани схеми на лечение със Sovaldi, без интерферон, при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 4, 5 и 6 в проучвания фаза 3 (вж. точка 5.1). Не са установени оптималната схема и продължителност на лечение. Подобни схеми на лечение трябва да се използват само при пациенти, които имат непоносимост към интерферон или са неподходящи за терапия с интерферон, но имат спешна нужда от лечение.

Едновременно приложение с други директно действащи антивирусни средства срещу HCV

Sovaldi трябва да се прилага едновременно с други директно действащи антивирусни лекарствени продукти, само ако се смята, че ползите надвишават рисковете на база на наличните данни. Няма данни, които да подкрепят едновременното приложение на Sovaldi и телпревир или боцепревир. Не се препоръчва подобно едновременно приложение (вж. точка 4.5).

Бременност и едновременна употреба на рибавирин

Когато Sovaldi се използва в комбинация с рибавирин или пегинтерферон алфа/рибавирин, жени с детороден потенциал или техните партньори трябва да използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението и в продължение на известен период от време след лечението, както се препоръчва в Кратката характеристика на продукта рибавирин. Вижте Кратката характеристика на продукта рибавирин за допълнителна информация.

Употреба с умерени индуктори на P-gp

Лекарствени продукти, които са умерени индуктори на P-gp в червата (напр. окскарбазепин и модафинил), могат да намалят плазмената концентрация на софосбувир, което да доведе до

намален терапевтичен ефект на Sovaldi. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти не се препоръчва със Sovaldi (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

Безопасността на Sovaldi не е оценена при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) или ТБН, налагащи хемодиализа. Освен това, не е установена подходящата дозировка. Когато Sovaldi се използва в комбинация с рибавирин или пегинтерферон алфа/рибавирин, вижте също Кратката характеристика на продукта ривавирин за пациенти с CrCl < 50 ml/min (вж. също точка 5.2).

Коинфекция с хепатит С и хепатит В вирус (HCV/HBV)

По време на или след лечение с директно действащи антивирусни средства са съобщени случаи на реактивация на вирус на хепатит В (HBV), някои от тях фатални. При всички пациенти трябва да се направи скрининг за HBV преди започване на терапията. При коинфектираните с HCV/HBV пациенти има риск от реактивация на HBV и следва да бъдат наблюдавани и контролирани според актуалните клинични ръководства.

Педиатрична популация

Sovaldi не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст, поради липса на данни за безопасността и ефикасността в тази популация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Софосбувир е нуклеотидно предлекарство. След перорално приложение на Sovaldi, софосбувир се абсорбира бързо и е подложен на екстензивен чернодробен - при първо преминаване, и чревен метаболизъм. Интрацелуларното хидролитично разцепване на предлекарството, катализирано от ензими, включително карбоксилестераза 1, и последващото фосфорилиране, катализирано от нуклеотидни кинази, водят до формиране на фармакологично активния уридинов нуклеозиден аналог трифосфат. Преобладаващият неактивен циркулиращ метаболит GS-331007, на който се падат повече от 90% от свързаната с лекарството системна експозиция, се образува чрез метаболитни пътища, последващи и успоредни на образуването на активния метаболит. На изходния софосбувир се падат приблизително 4% от свързаната с лекарството системна експозиция (вж. точка 5.2). При клинични фармакологични проучвания, както софосбувир, така и GS-331007 са били проследявани за целите на фармакокинетични анализи.

Софосбувир е субстрат на лекарствения транспортер P-гр и на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), докато GS-331007 не е.

Лекарствени продукти, които са мощни индуктори на P-гр в червата (рифампицин, рифабутин, жълт кантарион, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), могат значително да намалят плазмената концентрация на софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Sovaldi и по тази причина са противопоказани със Sovaldi (вж. точка 4.3). Лекарствените продукти, които са умерени индуктори на P-гр в червата (напр. окскарбазепин и модафинил), могат да намалят плазмената концентрация на софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Sovaldi. Едновременното приложение с такива лекарствени продукти не се препоръчва със Sovaldi (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на Sovaldi с лекарствени продукти, които инхибират P-гр и/или BCRP може да повиши плазмената концентрация на софосбувир без повишение на плазмената концентрация на GS-331007; Sovaldi може да се прилага едновременно с инхибитори на P-гр и/или BCRP. Софосбувир и GS-331007 не са инхибитори на P-гр и BCRP и затова не се очаква да доведат до повишение на експозицията на лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери.

Вътреклетъчното метаболитно активиране на софосбувир се медира от хидролаза, обикновено с нисък афинитет и висок капацитет, и нуклеотидно фосфорилиране, които е малко вероятно да бъдат засегнати от приемани едновременно лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението със Sovaldi, препоръчва се внимателно проследяване на стойностите на международното нормализирано съотношение (INR).

Други взаимодействия

Информацията за лекарствените взаимодействия на Sovaldi с потенциални едновременно прилагани лекарствени продукти е обобщена в Таблица 3 по-долу (където 90% доверителен интервал (ДИ) на съотношението на средната геометрична стойност на най-малките квадрати (GLSM) е в рамките на "↔", по-голям "↑" или по-малък "↓" от предварително определените граници на еквивалентност). Таблицата не е изчерпателна.

Таблица 3: Взаимодействия между Sovaldi и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Препоръки относно едновременното приложение със Sovaldi
АНАЛЕПТИЦИ		
Модафинил	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007	Очаква се едновременното приложение на Sovaldi с модафинил да понижи концентрацията на софосбувир, което води до намаляване на терапевтичния ефект на Sovaldi. Не се препоръчва подобно едновременно приложение.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Амиодарон	Не е проучено взаимодействието.	Да се използва, само ако не е налична друга алтернатива. Препоръчва се внимателно проследяване при приложение на този лекарствен продукт със Sovaldi и друго ДДАС (вж. точки 4.4 и 4.8).
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Антагонисти на витамин К	Взаимодействието не е проучено.	При всички антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на INR. Това се налага поради промените в чернодробната функция по време на лечението със Sovaldi.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Фенитоин Фенобарбитал	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007	Sovaldi е противопоказан с карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин - мощни индуктори на P-гр в червата (вж. точка 4.3).
Окскарбазепин	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007	Очаква се едновременното приложение на Sovaldi с окскарбазепин да понижи концентрацията на софосбувир, което води до намаляване на терапевтичния ефект на Sovaldi. Не се препоръчва подобно едновременно приложение (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Препоръки относно едновременното приложение със Sovaldi
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин ^c (600 mg единична доза)	<i>Софосбувир</i> ↓ C_{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C_{min} (NA)	Sovaldi е противопоказан с рифампицин - мощен индуктор на P-гр в червата (вж. точка 4.3).
Рифабутин Рифапентин	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007	Sovaldi е противопоказан с рифабутин, мощен индуктор на P-гр в червата (вж. точка 4.3). Очаква се едновременното приложение на Sovaldi с рифапентин да понижи концентрацията на софосбувир, което води до намаляване на терапевтичния ефект на Sovaldi. Не се препоръчва подобно едновременно приложение.
РАСТИТЕЛНИ ДОБАВКИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007	Sovaldi е противопоказан с жълт кантарион - мощен индуктор на P-гр в червата (вж. точка 4.3).
НСV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: НCV ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Боцепревир (BOC) Телапревир (TPV)	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↑ Софосбувир (TPV) ↔ Софосбувир (BOC) ↔ GS-331007 (TPV или BOC)	Няма данни за взаимодействия от типа лекарство-лекарство по отношение на едновременното приложение на Sovaldi с боцепревир или теллапревир.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Препоръки относно едновременното приложение със Sovaldi
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон ^c (Поддържаща терапия с метадон [30 до 130 mg/дневно])	<p><i>R-метадон</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-метадон</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>Софосбувир</i> ↓ C_{max} 0,95^B (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^B (1,00; 1,69) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^B (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^B (0,89; 1,22) C_{min} (NA)</p>	Не се налага корекция на дозата на софосбувир или метадон при едновременно приложение на софосбувир и метадон.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин ^d (600 mg единична доза)	<p><i>Циклоспорин</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA)</p> <p><i>Софосбувир</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)</p>	Не се налага корекция на дозата на софосбувир или циклоспорин при едновременно приложение на софосбувир и циклоспорин.
Такролимус ^d (5 mg единична доза)	<p><i>Такролимус</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA)</p> <p><i>Софосбувир</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)</p>	Не се налага корекция на дозата на софосбувир или такролимус при едновременно приложение на софосбувир и такролимус.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Препоръки относно едновременното приложение със Sovaldi
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА</i>		
Ефавиренц ^с (600 mg един път дневно) ^г	<p><i>Ефавиренц</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>Софосбувир</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Не се налага корекция на дозата на софосбувир или ефавиренц при едновременно приложение на софосбувир и ефавиренц.
Емтрицитабин ^д (200 mg един път дневно) ^г	<p><i>Емтрицитабин</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>Софосбувир</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Не се налага корекция на дозата на софосбувир или емтрицитабин при едновременно приложение на софосбувир и емтрицитабин.
Тенофовир дизопроксил фумарат ^е (300 mg един път дневно) ^г	<p><i>Тенофовир</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>Софосбувир</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Не се налага корекция на дозата на софосбувир или тенофовир дизопроксил фумарат при едновременно приложение на софосбувир и тенофовир дизопроксил фумарат.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Препоръки относно едновременното приложение със Sovaldi
Рилпивирин ^c (25 mg един път дневно)	<p><i>Рилпивирин</i></p> <p>↔ 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>Софосбувир</i></p> <p>↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)</p>	Не се налага корекция на дозата на софосбувир или рилпивирин при едновременно приложение на софосбувир и рилпивирин.
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: HIV ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ</i>		
Потенциран с ритонавир дарунавир ^c (800/100 mg един път дневно)	<p><i>Дарунавир</i></p> <p>↔ 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>Софосбувир</i></p> <p>↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)</p>	Не се налага корекция на дозата на софосбувир или дарунавир (потенциран с ритонавир) при едновременно приложение на софосбувир и дарунавир.
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНТЕГРАЗНИ ИНХИБИТОРИ</i>		
Ралтегравир ^f (400 mg два пъти дневно)	<p><i>Ралтегравир</i></p> <p>↓ 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>Софосбувир</i></p> <p>↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)</p>	Не се налага корекция на дозата на софосбувир или ралтегравир при едновременно приложение на софосбувир и ралтегравир.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,б}	Препоръки относно едновременното приложение със Sovaldi
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/етинил естрадиол	<p><i>Норгестромин</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1,06 (0,93; 1,22) \leftrightarrow AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Норгестрел</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1,18 (0,99; 1,41) \leftrightarrow AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Етинил естрадиол</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1,14 (0,96; 1,36) \leftrightarrow AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)</p>	Не се налага корекция на дозата на норгестимат/етинил естрадиол при едновременно приложение на софосбувир и норгестимат/етинил естрадиол.

NA = няма данни/неприложимо

а. Средно съотношение (90% ДИ) на фармакокинетиката на едновременно прилаганото лекарство със/без софосбувир и на фармакокинетиката на софосбувир и GS-331007 с/без едновременно прилаганото лекарство. Липса на ефект = 1,00

б. Всички проучвания за взаимодействия са проведени при здрави доброволци

в. Сравнение, базирано на историческа контрола

г. Приложен като Atripla

д. Граница на биоеквивалентност 80%-125%

е. Граница на еквивалентност 70%-143%

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени и мъже

Когато Sovaldi се използва в комбинация с рибавирин или с пегинтерферон алфа/рибавирин, трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при пациентки жени или партньорки на пациенти мъже. Установени са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти при всички животински видове, експонирани на рибавирин (вж. точка 4.4). Жени с детероден потенциал или техните партньори трябва да използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението и в продължение на известен период от време след завършване на лечението, както се препоръчва в Кратката характеристика на продукта рибавирин. Вижте Кратката характеристика на продукта рибавирин за допълнителна информация.

Бременност

Липсват или има ограничени данни (наблюдавани по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на софосбувир при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни въздействия, свързани с репродуктивна токсичност. Не са наблюдавани ефекти върху развитието на фетуса при плъхове и зайци при най-високите изследвани дози. Не е било възможно обаче напълно да се оценят границите на постигнатата при плъхове експозиция на софосбувир в сравнение с тази при хора при препоръчителната клинична доза (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Sovaldi по време на бременност.

При едновременна употреба на рибавирин със софосбувир обаче важат противопоказанията по отношение употребата на рибавирин по време на бременност (вж. също Кратката характеристика на продукта за рибавирин).

Кърмене

Не е известно дали софосбувир и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. По тази причина Sovaldi не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на Sovaldi върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Sovaldi повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че има съобщения за умора и нарушено внимание, замаяност и замъглено виждане по време на лечение със софосбувир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечението със софосбувир в комбинация с рибавирин или с пегинтерферон алфа/рибавирин са в съответствие с очаквания профил на безопасност на терапията с рибавирин и пегинтерферон алфа, без да се увеличава честотата или тежестта на очакваните нежелани лекарствени реакции.

Оценката на нежеланите реакции се основава на сборни данни от пет клинични проучвания фаза 3 (както контролирани, така и неконтролирани).

Делът на пациентите, които окончателно са прекратили лечението поради нежелани реакции е 1,4% за пациентите, приемали плацебо, 0,5% за пациентите, приемали софосбувир + рибавирин в продължение на 12 седмици, 0% за пациентите, приемали софосбувир + рибавирин в продължение на 16 седмици, 11,1% за пациентите, приемали пегинтерферон алфа + рибавирин в продължение на 24 седмици, и 2,4% за пациентите, приемали софосбувир + пегинтерферон алфа + рибавирин в продължение на 12 седмици.

Обобщение на нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Sovaldi основно е проучен в комбинация с рибавирин, със или без пегинтерферон алфа. В този контекст не са установени специфични за софосбувир нежелани лекарствени реакции. Най-честите нежелани лекарствени реакции, проявяващи се при пациенти, получаващи софосбувир и рибавирин или софосбувир, рибавирин и пегинтерферон алфа са умора, главоболие, гадене и безсъние.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при комбиниране на софосбувир с рибавирин или с пегинтерферон алфа/рибавирин (Таблица 4). Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системно-органични класове и честота. Честотите се дефинират както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при комбиниране на софосбувир с рибавирин или с пегинтерферон алфа/рибавирин

Честота	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^b + RBV
<i>Инфекции и инфестации:</i>		
Чести	назофарингит	
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>		
Много чести	понижен хемоглобин	анемия, неутропения, намален брой лимфоцити, намален брой тромбоцити
Чести	анемия	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>		
Много чести		намален апетит
Чести		намаляване на телесното тегло
<i>Психични нарушения:</i>		
Много чести	безсъние	безсъние
Чести	депресия	депресия, тревожност, възбуда
<i>Нарушения на нервната система:</i>		
Много чести	главоболие	замаяност, главоболие
Чести	нарушено внимание	мигрена, нарушения на паметта, нарушено внимание
<i>Нарушения на очите:</i>		
Чести		замъглено зрение
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>		
Много чести		диспнея, кашлица
Чести	диспнея, диспнея при усилие, кашлица	диспнея при усилие
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>		
Много чести	гадене	диария, гадене, повръщане
Чести	коремн дискомфорт, запек, диспепсия	запек, сухота в устата, гастроэзофагеален рефлукс
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>		
Много чести	повишен билирубин в кръвта	повишен билирубин в кръвта
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>		
Много чести		обрив, пруритус
Чести	алопеция, суха кожа, сърбеж	алопеция, суха кожа
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>		
Много чести		артралгия, миалгия
Чести	артралгия, болки в гърба, мускулни спазми, миалгия	болки в гърба, мускулни спазми
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>		
Много чести	умора, раздразнителност	втрисане, умора, грипозодобни заболявания, раздразнителност, болка, пирексия
Чести	пирексия, астения	болка в гърдите, астения

а. SOF = софосбувир; б. RBV = рибавирин; в. PEG = пегинтерферон алфа.

Други специални популации

Коинфекция на HIV и хепатит В (HIV/HCV)

Профилът на безопасност на софосбувир и рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция е подобен на този, наблюдаван при пациенти с моноинфекция с HCV, лекувани със софосбувир и рибавирин при клинични проучвания фаза 3 (вж. точка 5.1).

Пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация

Профилът на безопасност на софосбувир и рибавирин при инфектирани с HCV пациенти в периода преди чернодробна трансплантация е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти, лекувани със софосбувир и рибавирин при клинични проучвания фаза 3 (вж. точка 5.1).

Реципиенти на чернодробни транспланти

Профилът на безопасност на софосбувир и рибавирин при реципиенти на чернодробни транспланти с хроничен хепатит С е бил подобен на този, наблюдаван при пациенти, лекувани със софосбувир и рибавирин при клинични проучвания фаза 3 (вж. точка 5.1).

В проучване 0126 пониженията на хемоглобина по време на лечението са били много чести, с наблюдавано намаление на хемоглобина до < 10 g/dl при 32,5% (13/40 пациенти), при 1 от които е имало намаление и до < 8,5 g/dl. Осем пациенти (20%) са получили епоетин и/или кръвен продукт. При 5 пациенти (12,5%) изпитваните лекарства са били прекратени, променени или прекъснати поради нежелани събития.

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечни аритмии

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато софосбувир се използва в комбинация с друго директно действащо антивирусно средство (в това число даклатасвир, симепревер и ледипасвир) и едновременно прилаган амиодарон и/или други лекарства, които понижават сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високата документирана доза софосбувир е единична супратерапевтична доза от 1 200 mg софосбувир, приложена на 59 здрави доброволци. В това проучване не са наблюдавани неблагоприятни ефекти при това дозово ниво и нежеланите реакции са сходни по честота и тежест с тези, съобщавани в групите на лечение с плацебо и групите на лечение със софосбувир 400 mg. Ефектите при по-високи дози не са известни.

Няма специфичен антидот при предозиране на Sovaldi. В случай на предозиране пациентът трябва да се следи за признаци на интоксикация. Лечението при предозиране със Sovaldi се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента. С хемодиализа може ефективно (степен на екстракция 53%) да бъде премахнат основния циркулиращ метаболит GS-331007. 4-часова хемодиализна сесия води до отстраняване на 18% от приложената доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Директно действащо антивирусно средство; АТС код: J05AX15

Механизъм на действие

Софосбувир представлява пангенотипен инхибитор на HCV NS5B РНК-зависимата РНК полимераза, която е от съществено значение за вирусната репликация. Софосбувир е нуклеотидно предлекарство, което се подлага на вътреклетъчен метаболизъм, за да се превърне във фармакологично активния уридинов аналог трифосфат (GS-461203), който може да бъде включен в HCV-РНК от NS5B полимеразата и действа като терминатор на веригата. При биохимичен анализ GS-461203 инхибира полимеразната активност на рекомбинантния NS5B от HCV генотип 1b, 2a, 3a и 4a, със стойност на 50% инхибираща концентрация (IC₅₀) в граници от 0,7 до 2,6 µM. GS-461203 (активният метаболит на софосбувир) не е инхибитор на човешките ДНК и РНК полимерази, нито е инхибитор на митохондриалната РНК полимераза.

Антивирусна активност

В анализи на HCV репликационната стойност на ефективната концентрация (EC_{50}) за софосбувир срещу пълноверижни репликони на генотип 1a, 1b, 2a, 3a и 4a е съответно 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 и 0,04 μM , и стойностите за EC_{50} за софосбувир срещу химерни 1b репликони, кодиращи NS5B от генотип 2b, 5a или 6a, са 0,014 до 0,15 μM . Средната \pm CO EC_{50} на софосбувир срещу NS5B секвенции, кодиращи химерни репликони, от клинични изолати е $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$ за генотип 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$ за генотип 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ за генотип 2 ($n = 15$) и $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ за генотип 3a ($n = 106$). При тези тестове *in vitro* антивирусната активност на софосбувир спрямо по-рядко срещаните генотипове 4, 5 и 6 е била подобна на тази, наблюдавана за генотипове 1, 2 и 3.

Наличието на 40% човешки серум не оказва ефект върху анти-HCV активността на софосбувир.

Резистентност

В клетъчна култура

В клетъчна култура са селектирани HCV репликационна с намалена чувствителност към софосбувир за няколко генотипа, включително 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Намалена чувствителност към софосбувир е асоциирана с първичната субституция S282T в NS5B във всички изследвани репликационни генотипове. Място-специфичната мутагенеза на субституцията S282T в репликони на 8 генотипа обуславя 2- до 18-пъти намалена чувствителност към софосбувир и намален репликационен вирусен капацитет с 89% до 99% в сравнение със съответния див тип. При биохимични тестове рекомбинантната NS5B полимераза от генотипове 1b, 2a, 3a и 4a, експресираща субституцията S282T, демонстрира понижена чувствителност към GS-461203 в сравнение със съответните диви типове.

В клинични проучвания

В сборен анализ на 991 пациенти, които са получавали софосбувир при проучвания фаза 3, 226 пациенти отговарят на изискванията за анализ на резистентността поради вирусологичен неуспех или ранно преустановяване на лечението с проучваното лекарство и имат HCV РНК $> 1\ 000\ \text{IU/ml}$. От 226 пациенти за 225 има NS5B секвенции след изходно ниво и за 221 от тези пациенти - данни от дълбоко секвениране (граница на теста от 1%). Свързаната с резистентност към софосбувир субституция S282T не е установена при никой от тези пациенти чрез дълбоко секвениране или популационно секвениране. Субституцията S282T в NS5B е установена при един пациент, получаващ монотерапия със Sovaldi в едно проучване фаза 2. Този пациент е имал $< 1\%$ HCV S282T на изходно ниво и при него се е развила S282T ($> 99\%$) на 4та седмица след лечението, което е довело до 13,5-кратна промяна на EC_{50} за софосбувир и понижен репликационен вирусен капацитет. Субституцията S282T се е възвърнала към дивия тип в рамките на следващите 8 седмици и не е била установима повече чрез метода на дълбоко секвениране на 12-та седмица след лечението.

Две NS5B субституции, L159F и V321A, са установени в проби от пациенти с инфекция с HCV с различен генотип 3, с рецидив след лечението в клинични проучвания фаза 3. Не са установени промени на фенотипната чувствителност към софосбувир или рибавирин при изолати от пациенти с тези субституции. Допълнително по време на лечението са установени субституциите S282R и L320F чрез дълбоко секвениране при пациенти преди трансплантация с частичен отговор към лечението. Не е известно клиничното значение на тези находки.

Ефект на полиморфизма на HCV на изходно ниво върху изхода от лечението

Изходни NS5B секвенции са получени за 1 292 пациенти при проучвания фаза 3 чрез популационно секвениране и при никой от пациентите с налична изходна секвенция не е установена субституция S282T. При анализ, оценяващ ефекта на полиморфизма на изходно ниво върху изхода от лечението, не се наблюдава статистически значима връзка между наличието на който и да е HCV NS5B вариант на изходно ниво и изхода от лечението.

Кръстосана резистентност

HCV репликони, експресиращи свързаната с резистентност към софосбувир субституция S282T, са напълно чувствителни към други класове анти-HCV средства. Софосбувир остава активен срещу NS5B субституциите L159F и L320F, свързани с резистентност към други нуклеозидни инхибитори. Софосбувир е напълно активен срещу субституции, свързани с резистентност към други директно действащи антивирусни средства с различни механизми на действие, като NS5B нуклеозидни инхибитори, NS3 протеазни инхибитори и NS5A инхибитори.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на софосбувир е оценена в пет проучвания фаза 3 при общо 1 568 пациенти с хроничен хепатит С генотип 1 до 6. Едно проучване е проведено при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С генотип 1, 4, 5 или 6 в комбинация с пегинтерферон алфа 2а и рибавирин, а другите четири проучвания са проведени при пациенти с хроничен хепатит С генотип 2 или 3 в комбинация с рибавирин, включващи едно проучване при нелекувани преди това пациенти, едно проучване при пациенти с непоносимост към интерферон, неподходящи за лечение с интерферон или нежелатели такова, едно проучване при пациенти, лекувани преди това по схема на базата на интерферон и едно проучване при всички пациенти, независимо от анамнезата за предходно лечение или възможността да получат лечение с интерферон. Пациентите в тези проучвания са с компенсирано чернодробно заболяване, включително цироза. Софосбувир е прилаган в доза 400 mg веднъж дневно. Дозата на рибавирин е на базата на теглото 1 000-1 200 mg дневно, приложена в два отделни приема, а дозата на пегинтерферон алфа 2, където е приложимо, е 180 µg седмично. Продължителността на лечението е фиксирана за всяка група и не е зависи от HCV РНК нивата на пациентите (алгоритъм, който не се води от отговора).

Плазмените стойности на HCV РНК са измерени по време на клиничните проучвания чрез теста COBAS TaqMan HCV (версия 2.0), за High Pure System. Анализът има долна граница на количествено определяне (LLOQ) 25 IU/ml. Траен вирусологичен отговор (ТВО) е първичната крайна точка за определяне на честотата на излекуване от HCV за всички проучвания, дефиниран като HCV РНК под LLQQ 12 седмици след края на лечението (ТВО12).

Клинични проучвания при пациенти с хроничен хепатит С генотип 1, 4, 5 и 6

Нелекувани преди това пациенти - NEUTRINO (проучване 110)

NEUTRINO е открито проучване с едно рамо, оценяващо резултата от 12-седмично лечение със софосбувир в комбинация с пегинтерферон алфа 2а и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 4, 5 или 6.

Лекуваните пациенти (n = 327) са били на средна възраст 54 години (интервал: 19 до 70); 64% от пациентите са били мъже; 79% са били бели; 17% са били чернокожи; 14% са били испаного или латиноамериканци; средният индекс на телесната маса е бил 29 kg/m² (интервал: 18 до 56 kg/m²); 78% са имали изходна HCV РНК над 6 log₁₀ IU/ml; 17% са имали цироза; 89% са имали HCV генотип 1 и 11% са имали HCV генотип 4, 5 или 6. Таблица 5 представя честотата на терапевтичен отговор в групата на лечение със софосбувир + пегинтерферон алфа + рибавирин.

Таблица 5: Честота на отговор в проучването NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 седмици (n = 327)
Общ TBO12	91% (296/327)
Изход при пациенти без TBO12	
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/327
Рецидив ^а	9% (28/326)
Други ^б	1% (3/327)

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациентите с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

б. “Други” включва пациенти, които не са постигнали TBO12 и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

Честота на отговор за избрани подгрупи е представена в Таблица 6.

Таблица 6: Честота на TBO12 за избрани подгрупи в NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 седмици (n = 327)
Генотип	
Генотип 1	90% (262/292)
Генотип 4, 5 или 6	97% (34, 35)
Цироза	
Не	93% (253/273)
Да	80% (43/54)
Раса	
Негроидна	87% (47/54)
Различна от негроидна	91% (249/273)

Честотата на TBO12 е била подобна при пациенти с изходен алел IL28B C/C [94/95 (99%)] и с не-C/C (C/T или T/T) алел [202/232 (87%)].

27/28 пациенти с HCV генотип 4 са постигнали TBO12. При това проучване един единствен пациент с инфекция с HCV генотип 5 и всичките 6 пациенти с инфекция с HCV генотип 6 HCV са постигнали TBO12.

Клинични проучвания при пациенти с хроничен хепатит С генотип 2 и 3

Нелекувани преди това възрастни - FISSION (проучване 1231)

FISSION е рандомизирано, открито проучване с активна контрола, което оценява 12-седмично лечение със софосбувир и рибавирин в сравнение с 24-седмично лечение с пегинтерферон алфа 2а и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с инфекция с HCV генотип 2 или 3. Дозите рибавирин, използвани в рамената на лечение със софосбувир + рибавирин и пегинтерферон алфа 2а + рибавирин са били базирани съответно на телесното тегло 1 000-1 200 mg/ден и 800 mg/ден, независимо от теглото. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 и стратифицирани в зависимост от наличието на цироза (наличие срещу липса), HCV генотип (2 срещу 3) и HCV РНК на изходно ниво ($< 6 \log_{10}$ IU/ml срещу $\geq 6 \log_{10}$ IU/ml). Включени са били пациенти с HCV генотип 2 или 3 в съотношение приблизително 1:3.

Лекуваните пациенти (n = 499) са били на средна възраст 50 години (интервал: 19 до 77); 66% от пациентите са били мъже; 87% са били бели; 3% са били чернокожи; 14% са били испаного или латиноамериканци; средният индекс на телесната маса е бил 28 kg/m^2 (интервал: 17 до

52 kg/m²); 57% са имали изходна HCV РНК над 6 log₁₀ IU/ml; 20% са имали цироза; 72% са имали HCV генотип 3. Таблица 7 представя честотата на терапевтичен отговор в групите на лечение със софосбувир + рибавирин и пегинтерферон алфа + рибавирин.

Таблица 7: Честота на отговор в проучването FISSION

	SOF+RBV 12 седмици (n = 256)^a	PEG+RBV 24 седмици (n = 243)
Общ TBO12	67% (171/256)	67% (162/243)
Генотип 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Генотип 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Изход при пациенти без TBO12		
Вирусологичен неуспех по време на лечението	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Рецидив ^б	30% (76/252)	21% (46/217)
Други ^в	3% (8/256)	7% (17/243)

а. Анализът за ефикасността включва 3 пациенти с рекомбинантна генотип 2/1 HCV инфекция.

б. Знаменателят за рецидив е броят на пациентите с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

в. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали TBO12 и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

Разликата в общата честота на TBO12 между групите на лечение със софосбувир + рибавирин и пегинтерферон алфа + рибавирин е била 0,3% (95% доверителен интервал: -7,5% до 8,0%) и проучването отговаря на предварително дефинирания критерий за не по-малка ефикасност.

Честотата на отговор при пациентите с цироза на изходно ниво е представена в Таблица 8 по HCV генотипове.

Таблица 8: Честота на TBO12 по наличие на цироза и генотип при проучването FISSION

	Генотип 2		Генотип 3	
	SOF+RBV 12 седмици (n = 73)^a	PEG+RBV 24 седмици (n = 67)	SOF+RBV 12 седмици (n = 183)	PEG+RBV 24 седмици (n = 176)
Цироза				
Не	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Да	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

а. Анализът за ефикасност включва 3 пациенти с рекомбинантна генотип 2/1 HCV инфекция

Възрастни пациенти с непоносимост към интерферон, неподходящи за лечение с интерферон или отказващи такова - POSITRON (проучване 107)

POSITRON е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за оценка на 12-седмично лечение със софосбувир и рибавирин (n = 207) в сравнение с плацебо (n = 71) при пациенти, които имат непоносимост към интерферон, неподходящи са за лечение с интерферон или отказват такова. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 3:1 и стратифицирани в зависимост от наличието на цироза (наличие срещу липса).

Лекуваните пациенти (n = 278) са били на средна възраст 54 години (интервал: 21 до 75); 54% от пациентите са били мъже; 91% са били бели; 5% са били чернокожи; 11% са били испанско-латиноамериканци; средният индекс на телесната маса е бил 28 kg/m² (интервал: 18 до 53 kg/m²); 70% са имали изходни нива на HCV РНК над 6 log₁₀ IU/ml; 16% са имали цироза; 49% са имали HCV генотип 3. Делът на пациентите, които са били с непоносимост към интерферон, неподходящи за лечение с интерферон или са отказали такова са били съответно 9%, 44% и 47%. Повечето пациенти не са имали друго предходно лечение за HCV (81,3%). Таблица 9 представя честотата на терапевтичен отговор в групите на лечение със софосбувир + рибавирин и плацебо.

Таблица 9: Честота на отговор в проучването POSITRON

	SOF+RBV 12 седмици (n = 207)	Плацебо 12 седмици (n = 71)
Общ ТВО12	78% (161/207)	0/71
Генотип 2	93% (101/109)	0/34
Генотип 3	61% (60/98)	0/37
Изход при пациенти без ТВО12		
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/207	97% (69/71)
Рецидив ^а	20% (42/205)	0/0
Други ^б	2% (4/207)	3% (2/71)

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациентите с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

б. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО12 и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

Честотата на ТВО12 в групата на лечение със софосбувир + рибавирин е била статистически значима в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Таблица 10 представя анализ на подгрупите по генотип в зависимост от наличието на цироза и класифициране по отношение на интерферон.

Таблица 10: Честота на ТВО12 за избрани подгрупи по генотип в POSITRON

	SOF+RBV 12 седмици	
	Генотип 2 (n = 109)	Генотип 3 (n = 98)
Цироза		
Не	92% (85/92)	68% (57/84)
Да	94% (16/17)	21% (3/14)
Класифициране по отношение на интерферона		
Неподходящи за лечение с интерферон	88% (36/41)	70% (33/47)
С непоносимост към интерферон	100% (9/9)	50% (4/8)
Отказали лечение с интерферон	95% (56/59)	53% (23/43)

Лекувани преди това възрастни - FUSION (проучване 108)

FUSION е рандомизирано, двойносляпо проучване, което оценява 12 или 16 седмици на лечение със софосбувир и рибавирин при пациенти, които не са постигнали ТВО с предходна интерферон-базирана терапия (пациенти с рецидиви и пациенти без отговор). Пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 и стратифицирани в зависимост от наличието на цироза (наличие срещу липса) и генотип на HCV (2 срещу 3).

Лекуваните пациенти (n = 201) са били на средна възраст 56 години (интервал: 24 до 70); 70% от пациентите са били мъже; 87% са били бели; 3% са били чернокожи; 9% са били испано- или латиноамериканци; средният индекс на телесната маса е бил 29 kg/m² (интервал: 19 до 44 kg/m²); 73% са имали изходни нива на HCV РНК над 6 log₁₀ IU/ml; 34% са имали цироза; 63% са имали HCV генотип 3; 75% са имали предходни рецидиви. Таблица 11 представя

честотата на терапевтичен отговор в групите на лечение със софосбувир + рибавирин в продължение на 12 и на 16 седмици.

Таблица 11: Честота на отговор в проучването FUSION

	SOF+RBV 12 седмици (n = 103)^a	SOF+RBV 16 седмици (n = 98)^a
Общ ТВО12	50% (51/103)	71% (70/98)
Генотип 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Генотип 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Изход при пациенти без ТВО12		
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/103	0/95
Рецидив ^б	48% (49/103)	29% (28/98)
Други ^в	3% (3/103)	0/98

а. Анализът за ефикасността включва 6 пациенти с рекомбинантна генотип 2/1 HCV инфекция.

б. Знаменателят за рецидив е броят на пациентите с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

в. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО12 и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

Таблица 12 представя анализ на подгрупите по генотип в зависимост от наличието на цироза и отговор на предишно лечение за HCV.

Таблица 12: Честота на ТВО12 за избрани подгрупи по генотип в проучването FUSION

	Генотип 2		Генотип 3	
	SOF+RBV 12 седмици (n = 39)	SOF+RBV 16 седмици (n = 35)	SOF+RBV 12 седмици (n = 64)	SOF+RBV 16 седмици (n = 63)
Цироза				
Не	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Да	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Отговор на предишно лечение за HCV				
Пациенти с рецидив	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Пациенти с липса на отговор	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Нелекувани преди и лекувани преди това възрастни - VALENCE (проучване 133)

VALENCE е едно проучване фаза 3, което оценява софосбувир в комбинация с дозиран според телесното тегло рибавирин за лечение на инфекция с HCV с генотип 2 или 3 при пациенти без предходно лечение или при пациенти, които не са постигнали ТВО с интерферон-базирана терапия в миналото, включително пациенти с компенсирана цироза. Проучването е замислено като пряко сравняване на софосбувир и рибавирин спрямо плацебо в продължение на 12 седмици. На база на новополучените данни, обаче, е прекратено заслепяването и всички индивиди с HCV генотип 2 са продължили да получават софосбувир и рибавирин в продължение на 12 седмици, докато лечението за пациентите с HCV генотип 3 е било удължено до 24 седмици. Към момента на промяната единадесет пациенти с HCV генотип 3 вече са били завършили лечението със софосбувир и рибавирин в продължение на 12 седмици.

Лекуваните пациенти (n = 419) са били на средна възраст 51 години (интервал: 19 до 74); 60% от пациентите са били мъже; средният индекс на телесната маса е била 25 kg/m² (интервал: 17

до 44 kg/m²); средното изходно ниво на HCV РНК е бил 6,4 log₁₀ IU/mL; 21% са имали цироза; 78% са имали HCV генотип 3; 65% са имали рецидиви в миналото. Таблица 13 представя честотата на терапевтичен отговор в групите на лечение със софосбувир + рибавирин в продължение на 12 и на 24 седмици.

Пациентите, получавали плацебо, не са включени в таблиците, понеже нито един от тях не е постигнал TBO12.

Таблица 13: Честота на отговор в проучване VALENCE

	Генотип 2 SOF+RBV 12 седмици (n = 73)	Генотип 3 SOF+RBV 12 седмици (n = 11)	Генотип 3 SOF+RBV 24 седмици (n = 250)
Общ TBO12	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Изход при пациенти без TBO12			
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Рецидив ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Други ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациентите с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

б. “Други” включва пациенти, които не са постигнали TBO12 и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени от проследяване).

Таблица 14 представя анализ на подгрупите по генотип в зависимост от наличието на цироза и експозиция на предишно лечение за HCV.

Таблица 14: Честоти на TBO12 за избрани подгрупи по генотип в проучване VALENCE

	Генотип 2 SOF+RBV 12 седмици (n = 73)	Генотип 3 SOF+RBV 24 седмици (n = 250)
Нелекувани преди това	97% (31/32)	93% (98/105)
Без цироза	97% (29/30)	93% (86/92)
С цироза	100% (2/2)	92% (12/13)
Лекувани преди това	90% (37/41)	77% (112/145)
Без цироза	91% (30/33)	85% (85/100)
С цироза	88% (7/8)	60% (27/45)

Съответствие между TBO12 и TBO24

Съответствието между TBO12 и TBO24 (TBO 24 седмици след края на лечението) след лечение със софосбувир в комбинация с рибавирин или рибавирин и пегилиран интерферон показва положителна прогнозна стойност 99% и отрицателна прогнозна стойност 99%.

Клинична ефикасност и безопасност при специални популации

Пациенти с HCV/HIV коинфекция –PHOTON-1 (проучване 123)

Софосбувир е проучен в отворено клинично проучване за оценка на безопасността и ефикасността на 12- или 24-седмично лечение със софосбувир и рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С генотип 1, 2 или 3, коинфектирани с HIV-1. Пациентите с генотип 2 и 3 са били или без, или със предишно лечение, докато пациентите с генотип 1 са били без предишно лечение. Продължителността на лечението е била 12 седмици при пациенти без предходно лечение и с инфекция с HCV генотип 2 или 3, и 24 седмици при пациенти с предходно лечение и инфекция с HCV генотип 3, както и при пациенти с инфекция с HCV генотип 1. Пациентите са получавали 400 mg софосбувир и рибавирин в зависимост от теглото си (1 000 mg за

пациенти < 75 kg или 1 200 mg за пациенти ≥ 75 kg). Пациентите са били или без антиретровирусна терапия с брой CD4+ клетки > 500 клетки/mm³ или са имали вирусологично потиснат HIV-1 с брой CD4+ клетки > 200 клетки/mm³. 95% от пациентите са получавали антиретровирусно лечение към момента на включване в проучването. Предварителни данни за TBO12 са налични за 210 пациенти.

Таблица 15 представя честотите на отговор по генотип и експозиция на предишно лечение за HCV.

Таблица 15: Честота на отговор в проучване PHOTON-1

	Генотип 2/3 без предходно лечение SOF+RBV 12 седмици (n = 68)	Генотип 2/3 с предходно лечение SOF+RBV 24 седмици (n = 28)	Генотип 1 без предходно лечение SOF+RBV 24 седмици (n = 114)
Общ TBO12	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Изход при пациенти без TBO12			
Вирусологичен неуспех по време на лечението	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Рецидив ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Други ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациентите с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

б. “Други” включва пациенти, които не са постигнали TBO12 и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

Таблица 16 представя анализ на подгрупите по генотип в зависимост от наличието на цироза.

Таблица 16: Честоти на TBO12 за избрани подгрупи по генотип в проучване PHOTON-1

	HCV генотип 2		HCV генотип 3	
	SOF+RBV 12 седмици TN (n = 26)	SOF+RBV 24 седмици TE (n = 15)	SOF+RBV 12 седмици TN (n = 42)	SOF+RBV 24 седмици TE (n = 13)
Общо	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Без цироза	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Цироза	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN = без лечение (*treatment-naïve*); TE = с лечение (*treatment-experienced*).

Пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация – Проучване 2025

Софосбувир е проучен при инфектирани с HCV пациенти, преди да бъдат подложени на чернодробна трансплантация в рамките на едно отворено клинично проучване за оценка на безопасността и ефикасността на софосбувир и рибавирин, прилагани в периода преди трансплантацията с цел превенция на посттрансплантационна реинфекция с HCV. Основният краен резултат на проучването е посттрансплантационния вирусологичен отговор (пТ-ТВО, HCV РНК < LLOQ 12 седмици след трансплантацията). Инфектираните с HCV (независимо от генотипа) пациенти, с хепатоцелуларен карцином (ХЦК), които отговарят на критериите MILAN, са получавали 400 mg софосбувир и 1 000-1 200 mg рибавирин дневно в продължение на максимум 24 седмици, удължено впоследствие до 48 седмици или до момента на чернодробната трансплантация, в зависимост кое събитие е настъпило първо. Направен е междинен анализ на 61 пациенти, които са получавали софосбувир и рибавирин; болшинството от пациентите са били с HCV генотип 1, 44 пациенти са били СРТ клас А, а 17 пациенти са били СРТ клас В. От тези 61 пациенти, 44 са били подложени на чернодробна трансплантация в рамките на 48 седмици след лечение със софосбувир и рибавирин; 41 са имали HCV РНК < LLOQ към момента на трансплантацията. Честотата на вирусологичен отговор на тези

41 трансплантирани пациенти с HCV РНК < LLOQ е представена в Таблица 17. Продължителността на вирусната супресия преди трансплантация е била най-достоверният прогностичен фактор за посттрансплантационен ТВО (пт-ТВО) при тези, които са били с HCV РНК < LLOQ към момента на трансплантацията.

Таблица 17: Вирусологичен отговор след трансплантация при пациенти с HCV РНК < LLOQ към момента на трансплантацията

	Седмица 12 след трансплантацията (пт-ТВО)^б
Вирусологичен отговор при подлежащите на оценка пациенти ^а	23/37 (62%)

а. Подлежащите на оценка пациенти са дефинирани като пациенти, които са достигнали определената времева точка към момента на междинния анализ.

б. пт-ТВО: посттрансплантационен вирусологичен отговор (HCV РНК < LLOQ 12 седмици след процедурата).

При пациенти, които са преустановили лечението в края на седмица 24 в съответствие с протокола, честотата на рецидивите е била 11/15.

Реципиенти на чернодробни транспланти - Проучване 0126

Софосбувир е проучен в отворено клинично проучване за оценка на безопасността и ефикасността на 24-седмично лечение със софосбувир и рибавирин при реципиенти на чернодробни транспланти с хроничен хепатит С. Подходящи са били пациенти на възраст ≥ 18 години и след чернодробна трансплантация 6 до 150 месеца преди скрининга. Пациентите са имали HCV РНК $\geq 10^4$ IU/ml при скрининга и документирани данни за хронична HCV инфекция преди трансплантация. Началната доза рибавирин е била 400 mg дневно, прилагана в два отделни приема. Ако пациентите са поддържали стойности на хемоглобина ≥ 12 g/dl, дозата рибавирин е била повишавана на седмици 2, 4 и най-много на всеки 4 седмици до достигане на подходящата доза в зависимост от теглото (1 000 mg дневно при пациенти < 75 kg, 1 200 mg дневно при пациенти ≥ 75 kg). Средната доза рибавирин е била 600 mg-800 mg дневно на седмици 4-24.

Били са включени четиридесет пациенти (33 с HCV инфекция генотип 1; 6 с HCV инфекция генотип 3 и 1 с HCV инфекция генотип 4), 35 от които са имали предишно неуспешно лечение, на базата на интерферон, а 16 са имали цироза. При 28 от 40 (70%) пациенти е постигнат ТВО12: 22/33 (73%) при HCV инфекция генотип 1, 6/6 (100%) при HCV инфекция генотип 3 и 0/1 (0%) при HCV инфекция генотип 4. При всички пациенти, при които е постигнат ТВО12, е постигнат ТВО24 и ТВО48.

Обобщение на резултатите в зависимост от терапевтичната схема и продължителността на лечението - сравнение между проучванията

Следните таблици (Таблица 18 до Таблица 21) представят данни от проучвания фаза 2 и фаза 3 по отношение на дозировката, целящи да подпомогнат клиницистите в избора на най-добрата схема за всеки пациент.

Таблица 18: Резултати по терапевтична схема и продължителност на лечението - сравнение между проучванията при инфекция с HCV генотип 1

Популация пациенти (Номер/име на проучване)	Схема на лечение/Продължителност	Подгрупа	Честота на ТВО12 % (n/N)
Нелекувани преди това ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 седмици	Общо	90% (262/292)
		Генотип 1a	92% (206/225)
		Генотип 1b	83% (55/66)
		Без цироза	93% (253/273)
		Цироза	80% (43/54)
Нелекувани преди това и коинфектирани с HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 седмици	Общо	76% (87/114)
		Генотип 1a	82% (74/90)
		Генотип 1b	54% (13/24)
		Без цироза	77% (84/109)
		Цироза	60% (3/5)
Нелекувани д преди това (QUANTUM ^б и 11-1-0258 ^б)	SOF+RBV 24 седмици	Общо ^в	65% (104/159)
		Генотип 1a ^в	69% (84/121)
		Генотип 1b ^в	53% (20/38)
		Без цироза ^в	68% (100/148)
		Цироза ^в	36% (4/11)

n = брой пациенти с ТВО12 отговор; N = общ брой пациенти в група.

а. Няма данни за комбинацията на софосбувир, пегинтерферон алфа и рибавирин при лекувани в миналото пациенти с инфекция с HCV генотип 1. Трябва да се обмисли лечение на тези пациенти и евентуално удължаване на продължителността на терапията със софосбувир, пегинтерферон алфа и рибавирин над 12 седмици и до 24 седмици, особено за тези подгрупи, които имат един или повече фактори, анамнестично свързани с по-ниски честоти на отговор на лечение, базирано на схеми с интерферон (предходна терапия с пегинтерферон алфа и рибавирин, към която не е имало никакъв отговор, напреднала фиброза/цироза, високи изходни вирусни концентрации, негроидна раса, IL28b различен от CC генотип).

б. Това са експлораторни проучвания или проучвания фаза 2. Резултатите трябва да се интерпретират внимателно, понеже броят на пациенти е малък и е възможно честотите на ТВО да са повлияни от подбора на пациентите.

в. Обобщени данни от двете проучвания.

Таблица 19: Резултати по терапевтична схема и продължителност на лечението - сравнение между проучванията при инфекция с HCV генотип 2

Популация пациенти (Номер/име на проучване)	Схема на лечение/Продължителност	Подгрупа	Честота на ТВО12 % (n/N)
Нелекувани преди това (FISSION)	SOF+RBV 12 седмици	Общо	95% (69/73)
		Без цироза	97% (59/61)
		Цироза	83% (10/12)
Пациенти с непоносимост към интерферон, неподходящи за лечение с интерферон или нежелаещи такова (POSITRON)	SOF+RBV 12 седмици	Общо	93% (101/109)
		Без цироза	92% (85/92)
		Цироза	94% (16/17)
Лекувани преди това (FUSION)	SOF+RBV 12 седмици	Общо	82% (32/39)
		Без цироза	90% (26/29)
		Цироза	60% (6/10)
Нелекувани преди това (VALENCE)	SOF+RBV 12 седмици	Общо	97% (31/32)
		Без цироза	97% (29/30)
		Цироза	100% (2/2)

Популация пациенти (Номер/име на проучване)	Схема на лечение/Продължителност	Подгрупа	Честота на ТВО12 % (n/N)
Лекувани преди това (VALENCE)	SOF+RBV 12 седмици	Общо	90% (37/41)
		Без цироза	91% (30/33)
		Цироза	88% (7/8)
Лекувани преди това (FUSION)	SOF+RBV 16 седмици	Общо	89% (31/35)
		Без цироза	92% (24/26)
		Цироза	78% (7/9)
Нелекувани преди това коинфектирани с HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 седмици	Общо	88% (23/26)
		Без цироза	88% (22/25)
		Цироза	100% (1/1)
Лекувани преди това, коинфектирани с HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 седмици	Общо ^a	93% (14/15)
		Без цироза ^a	92% (12/13)
		Цироза ^a	100% (2/2)
Нелекувани преди това (ELECTRON ^b и PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 седмици	Общо ^b	96% (25/26)
Лекувани преди това (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 седмици	Общо	96% (22/23)
		Без цироза	100% (9/9)
		Цироза	93% (13/14)

n = брой пациенти с ТВО12 отговор; N = общ брой пациенти в група.

а. Това са предварителни данни.

б. Това са експлораторни проучвания или проучвания фаза 2. Резултатите трябва да се интерпретират внимателно, понеже броят на пациенти е малък и е възможно честотите на ТВО да са повлияни от подбора на пациентите. При проучването ELECTRON (N = 11), продължителността на лечението с пегинтерферон алфа е варираща от 4-12 седмици в комбинация със софосбувир + рибавирин.

в. Всички пациенти при тези две проучвания са били без цироза.

Таблица 20: Резултати по терапевтична схема и продължителност на лечението - сравнение между проучванията при инфекция с HCV генотип 3

Популация пациенти (Номер/име на проучване)	Схема на лечение/Продължителност	Подгрупа	Честота на ТВО12 % (n/N)
Нелекувани преди това (FISSION)	SOF+RBV 12 седмици	Общо	56% (102/183)
		Без цироза	61% (89/145)
		Цироза	34% (13/38)
Пациенти с непоносимост към интерферон, неподходящи за лечение с интерферон или нежелаещи такава (POSITRON)	SOF+RBV 12 седмици	Общо	61% (60/98)
		Без цироза	68% (57/84)
		Цироза	21% (3/14)
Лекувани преди това (FUSION)	SOF+RBV 12 седмици	Общо	30% (19/64)
		Без цироза	37% (14/38)
		Цироза	19% (5/26)
Лекувани преди това (FUSION)	SOF+RBV 16 седмици	Общо	62% (39/63)
		Без цироза	63% (25/40)
		Цироза	61% (14/23)
Нелекувани преди това (VALENCE)	SOF+RBV 24 седмици	Общо	93% (98/105)
		Без цироза	94% (86/92)
		Цироза	92% (12/13)

Популация пациенти (Номер/име на проучване)	Схема на лечение/Продължителност	Подгрупа	Честота на ТВО12 % (n/N)
Лекувани преди това (VALENCE)	SOF+RBV 24 седмици	Общо	77% (112/145)
		Без цироза	85% (85/100)
		Цироза	60% (27/45)
Нелекувани преди това коинфектирани с HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 седмици	Общо	67% (28/42)
		Без цироза	67% (24/36)
		Цироза	67% (4/6)
Лекувани преди това, коинфектирани с HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 седмици	Общо ^a	92% (12/13)
		Без цироза ^a	100% (8/8)
		Цироза ^a	80% (4/5)
Нелекувани преди това (ELECTRON ^b и PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 седмици	Общо ^b	97% (38/39)
Лекувани преди това (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 седмици	Общо	83% (20/24)
		Без цироза	83% (10/12)
		Цироза	83% (10/12)

n = брой пациенти с ТВО12 отговор; N = общ брой пациенти в група.

а. Това са предварителни данни.

б. Това са експлораторни проучвания или проучвания фаза 2. Резултатите трябва да се интерпретират внимателно, понеже броят на пациенти е малък и е възможно честотите на ТВО да са повлияни от подбора на пациентите. При проучването ELECTRON (N = 11), продължителността на лечението с пегинтерферон алфа е варираща от 4-12 седмици в комбинация със софосбувир + рибавирин.

в. Всички пациенти при тези две проучвания са били без цироза.

Таблица 21: Резултати по терапевтична схема и продължителност на лечението - сравнение между проучванията при инфекция с HCV генотип 4, 5 и 6

Популация пациенти (Номер/име на проучване)	Схема на лечение/Продължителност	Подгрупа	Честота на ТВО12 % (n/N)
Нелекувани преди това (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 седмици	Общо	97% (34/35)
		Без цироза	100% (33/33)
		Цироза	50% (1/2)

n = брой пациенти с ТВО12 отговор; N = общ брой пациенти в група.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със софосбувир в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на хроничен хепатит С (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Софосбувир е нуклеотидно предлекарство, което се метаболизира във висока степен. Активният метаболит се образува в хепатоцитите и не е установен в плазмата. Преобладаващият (> 90%) метаболит, GS-331007, е неактивен. Той се образува чрез последващи и успоредни на образуването на активния метаболит метаболитни пътища.

Абсорбция

Фармакокинетичните свойства на софосбувир и на основния циркулиращ метаболит GS-331007 са оценени при здрави възрастни доброволци и при пациенти с хроничен хепатит С. След перорално приложение, софосбувир се абсорбира бързо и пикова плазмена концентрация се наблюдава ~0,5-2 часа след приема на дозата, независимо от дозовото ниво. Пикова плазмена концентрация на GS-331007 се наблюдава между 2 до 4 часа след приема на дозата. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с инфекция с HCV генотип 1 до 6

(n = 986), AUC₀₋₂₄ в стационарно състояние за софосбувир и GS-331007 е съответно 1 010 ng•h/ml и 7 200 ng•h/ml. В сравнение със здрави пациенти (n = 284), AUC₀₋₂₄ за софосбувир и GS-331007 е съответно 57% по-висока и 39% по-ниска при инфектирани с HCV пациенти.

Влияние на храната

В сравнение с приема на гладно, прилагането на единична доза софосбувир със стандартизирана, богата на мазнини храна забавя скоростта на абсорбция на софосбувир. Степента на абсорбция на софосбувир е увеличена приблизително 1,8 пъти с минимален ефект върху пиковата плазмена концентрация. Експозицията на GS-331007 не се променя при наличие на богата на мазнини храна.

Разпределение

Софосбувир не е субстрат на транспортерите на чернодробното захващане, транспортиращия органични аниони полипептид (OATP) 1B1 или 1B3, и транспортера на органични катиони (OCT) 1. Когато е подложен на активна тубулна секреция, GS-331007 не е субстрат на бъбречните транспортери, включително на транспортера на органични аниони (OAT) 1 или 3, OCT2, MRP2, P-гр, BCRP или MATE1. Софосбувир и GS-331007 не са инхибитори на лекарствените транспортери P-гр, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1. GS-331007 не е инхибитор на OAT1, OCT2 и MATE1.

Софосбувир се свързва приблизително 85% с човешките плазмени протеини (*ex vivo* данни) и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в диапазона от 1 µg/ml до 20 µg/ml. Свързването с протеините на GS-331007 е минимално в човешката плазма. След единична доза от 400 mg [¹⁴C]-софосбувир при здрави доброволци, съотношението на ¹⁴C-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е приблизително 0,7.

Биотрансформация

Софосбувир се метаболизира основно в черния дроб до получаване на фармакологично активния нуклеозиден аналог трифосфат GS-461203. Пътят на метаболитно активиране включва последваща хидролиза на карбоксилната естерна група, която се катализира от човешки катепсин А (CatA) или карбоксилестераза 1 (CES1), и фосфорамидатно разцепване чрез хистидин триаден нуклеотид-свързващ протеин 1 (HINT1), последвано от фосфорилиране посредством пиримидин-нуклеотидния път на биосинтеза. Дефосфорилирането води до образуване на нуклеозиден метаболит GS-331007, който не може да бъде ефективно рефосфорилиран и не притежава анти-HCV активност *in vitro*. Софосбувир и GS-331007 не са субстрати или инхибитори на UGT1A1 или CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 ензимите.

След единична перорална доза 400 mg [¹⁴C]-софосбувир, на софосбувир и GS-331007 се падат съответно по около 4% и > 90% от свързаната с лекарството (сбор от коригирани за молекулно тегло AUC на софосбувир и неговите метаболити) системна експозиция.

Елиминиране

След единична перорална доза 400 mg [¹⁴C]-софосбувир, средното цялостно елиминиране на дозата е над 92%, като приблизително 80%, 14% и 2,5% са излъчени съответно с урината, фекалиите и издишания въздух. По-голямата част от дозата софосбувир в урината е GS-331007 (78%), докато само 3,5% са излъчени под формата на софосбувир. Тези данни показват, че бъбречният клирънс е основният път на елиминиране на GS-331007, като голяма част от него е активна секреция. Медианата на терминалните полуживоти на софосбувир и GS-331007 е съответно 0,4 и 27 часа.

Линейност/нелинейност

Линейността на дозата софосбувир и на неговия основен метаболит GS-331007 е оценена при здрави доброволци на гладно. AUC на софосбувир и GS-331007 са почти пропорционални на дозата в интервала 200 mg до 400 mg.

Фармакокинетика при специални популации

Пол и раса

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики за софосбувир и GS-331007, които да са свързани с пола или расата.

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти показва, че в рамките на изследваната възрастова група (19 до 75 години), възрастта не оказва клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир и GS-331007. Клиничните проучвания на софосбувир обхващат 65 пациенти на възраст 65 и повече години. Честотата на отговор, наблюдавана при пациенти над 65-годишна възраст е сходна с тази при по-млади пациенти във всички терапевтични групи.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена при пациенти без HCV с леко ($eGFR \geq 50$ и < 80 ml/min/1,73 m²), умерено ($eGFR \geq 30$ и < 50 ml/min/1,73 m²) и тежко бъбречно увреждане ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²), и при пациенти с ТБН, налагаща хемодиализа, след прилагане на единична доза от 400 mg софосбувир. В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²), AUC_{0-inf} за софосбувир е 61%, 107% и 171% по-висока при леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, докато AUC_{0-inf} за GS-331007 е съответно 55%, 88% и 451% по-висока. При пациенти с ТБН, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, AUC_{0-inf} за софосбувир е 28% по-висока, когато софосбувир е прилаган 1 час преди хемодиализа в сравнение с 60%, когато софосбувир е прилаган 1 час след хемодиализа. AUC_{0-inf} за GS-331007 при пациенти с ТБН не може да бъде надеждно определена. Данните обаче показват най-малко 10 пъти и 20 пъти по-висока експозиция на GS-331007 при ТБН в сравнение със здрави пациенти при прилагане на Sovaldi съответно 1 час преди или 1 час след хемодиализа.

Хемодиализата може ефективно да отстрани (степен на екстракция 53%) основния циркулиращ метаболит GS-331007. 4-часова хемодиализна сесия води до отстраняване на приблизително 18% от приложената доза. Не се налага коригиране на дозата за пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Безопасността на Sovaldi не е оценена при пациенти с тежко бъбречно увреждане или ТБН (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена след 7-дневно приложение на 400 mg софосбувир при инфектирани с HCV пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (СРТ клас В и С). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция AUC₀₋₂₄ за софосбувир е 126% и 143% по-висока при умерено и тежко чернодробно увреждане, докато AUC₀₋₂₄ за GS-331007 е съответно 18% и 9% по-висока. Фармакокинетичният популационен анализ при инфектирани с HCV пациенти показва, че цирозата няма клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир и GS-331007. Не се препоръчва корекция на дозата на софосбувир за пациенти с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на софосбувир и GS-331007 при деца не е установена (вж. точка 4.2).

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Установено е, че ефикасността по отношение на бърз вирусологичен отговор, корелира с експозицията на софосбувир, както и на GS-331007. За нито един от тях обаче няма доказателства да е основен сурогатен маркер за ефикасност (ТВО12) при терапевтичната доза от 400 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове и кучета, високите дози на диастереомерната смес в съотношение 1:1 водят до нежелани реакции от страна на

черния дроб (кучета) и сърцето (плъхове) и стомашно-чревни реакции (кучета). Експозицията на софосбувир при проучвания при гризачи не може да се установи, вероятно поради висока естеразна активност; експозицията обаче на основния метаболит GS-331007 при дозата, отключваща нежелани реакции е била 29 пъти (плъхове) и 123 пъти (кучета) по-висока от клиничната експозиция при доза 400 mg софосбувир. Не са наблюдавани промени от страна на черния дроб или сърцето при проучвания за токсичност при хронично приложение при експозиции 9 пъти (плъхове) и 27 пъти (кучета) по-високи от клиничната експозиция.

Софосбувир не е генотоксичен при батерия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Проучванията за карциногенност при мишки и плъхове не показват карциногенен потенциал за софосбувир, прилаган в дози до 600 mg/kg/ден при мишки и 750 mg/kg/ден при плъхове. Експозицията на GS-331007 при тези проучвания е до 30 пъти (мишки) и 15 пъти (плъхове) по-висока от клиничната експозиция при доза 400 mg софосбувир.

Софосбувир не повлиява ембрио-феталния виталитет или фертилитета при плъхове и не е тератогенен при проучвания за развитието при плъхове и зайци. Не се съобщава за повлияване на поведението, репродукцията или развитието на поколението при плъхове. При проучвания при зайци експозицията на софосбувир е 9 пъти над очакваната при клинични условия експозиция. При проучвания при плъхове експозицията на софосбувир не може да се установи, но границите на експозицията на базата на основния метаболит при хора са в интервала от 8 до 28 пъти по-високи от експозицията при клинични условия при доза 400 mg софосбувир.

Производни на софосбувир преминават през плацентата при бременни плъхове и в млякото на лактиращи плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)

Микрокристална целулоза (E460(i))

Кроскармелоза натрий

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350 (E1521)

Талк (E553b)

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките Sovaldi се предлагат в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца полипропиленова запушалка, съдържащи 28 филмирани таблетки, със сушител силикагел и полиестерна спирала.

Предлагат се следните видове опаковки: картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 28 филмирани таблетки и картонени опаковки, съдържащи 84 (3 бутилки по 28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CV21 6GT
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 Януари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да оцени повторната поява на хепатоцелуларен карцином свързан с Sovaldi, ПРУ ще проведе и представи резултатите от проспективно проучване за безопасност, като използва данните от кохорта от добре дефинирана група от пациенти, на основата на одобрен протокол. Крайният доклад от проучването ще бъде представен до:	Q2 2021 г

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sovaldi 400 mg филмирани таблетки
софосбувир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg софосбувир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
84 (3 бутилки по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/894/001 28 филмирани таблетки
EU/1/13/894/002 84 (3 бутилки по 28) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Sovaldi [само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Sovaldi 400 mg филмирани таблетки софосбувир (sofosbuvir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Sovaldi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sovaldi
3. Как да приемате Sovaldi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sovaldi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Sovaldi и за какво се използва

Sovaldi съдържа активното вещество софосбувир, което се прилага за лечение на инфекция с вируса на хепатит С при възрастни на и над 18 години.

Вирусът на хепатит С е вирус, който инфектира черния дроб. Това лекарство действа като намалява количеството на вируса на хепатит С в организма Ви и го отстранява от кръвта след определен период от време.

Sovaldi винаги се приема заедно с други лекарства. Самостоятелно той не действа. Обикновено се приема или:

- с рибавирин, или
- с пегинтерферон алфа и рибавирин

Много е важно да прочетете и листовките на другите лекарства, които ще приемате едновременно с него. Ако имате някакви въпроси относно Вашите лекарства, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sovaldi

Не приемайте Sovaldi

- Ако сте алергични към софосбувир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на настоящата листовка).

→ Ако това се отнася до Вас, незабавно съобщете на Вашия лекар.

Ако в момента приемате някое от следните лекарства:

- **рифампицин и рифабутин** (антибиотици, използвани за лечение на инфекции, включително туберкулоза);
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum* – лекарство от растителен произход, използвано за лечение на депресия);
- **карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин** (лекарства за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове).

Предупреждения и предпазни мерки

Sovaldi винаги се приема заедно с други лекарства (вж. точка 1 по-горе). Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство, ако:

- понастоящем приемате или през последните няколко месеца сте приемали лекарството амиодарон за лечение на неравномерен сърдечен ритъм (Вашият лекар може да обмисли алтернативни лечения, ако сте приемали това лекарство);
- имате някакви проблеми с черния дроб, различни от хепатит С, напр. ако чакате за чернодробна трансплантация;
- имате настояща или предишна инфекция с вируса на хепатит В, тъй като Вашият лекар може да реши, че Ви е необходимо допълнително наблюдение;
- имате бъбречни проблеми. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако имате тежки бъбречни проблеми или ако сте на бъбречна диализа, понеже ефектите на Sovaldi при пациенти с тежки бъбречни проблеми не са напълно проучени.

Незабавно информирайте на Вашия лекар, ако сте приемали някакви лекарства за сърдечни проблеми, както и по време на лечението, ако получите:

- задух или влошаване на задух, от който вече страдате
- прималяване
- сърцебиене
- припадък

Кръвни изследвания

Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди, по време на и след лечението със Sovaldi. Това се прави, за да може Вашият лекар:

- да вземе решение за това, какви други лекарства да приемате със Sovaldi, както и за какъв период от време;
- да потвърди, че Вашето лечение е имало резултат, и че нямате повече вируса на хепатит С.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18 годишна възраст. Употребата на Sovaldi при деца и юноши все още не е проучена.

Други лекарства и Sovaldi

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства от растителен произход и лекарства, отпускани без рецепта.

Варфарин и други подобни лекарства, наричани антагонисти на витамин К, които се използват за разреждане на кръвта. Може да се наложи Вашият лекар да увеличи честотата на кръвните изследвания, за да провери колко добре се съсирва кръвта Ви.

По-специално, не приемайте Sovaldi, ако приемате някое от следните лекарства:

- окскарбазепин (лекарство за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове);
- модафинил (лекарство за лечение на хора с нарколепсия, което им помага да останат будни)

Те могат да отслабят действието на Sovaldi.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- амиодарон, използван за лечение на неравномерен сърдечен ритъм.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Бременност и контрацепция

Трябва да се избягва бременност, защото Sovaldi се използва заедно с рибавирин. Рибавирин може да е много вреден за плода. По тази причина Вие и Вашият партньор трябва да вземате специални предпазни мерки при сексуален контакт, ако съществува някаква вероятност за забременяване.

- Sovaldi се използва често заедно с рибавирин. Рибавирин може да увреди плода. Ето защо е много важно Вие (или ако сте мъж – Вашата партньорка) **да не забременявате** по време на тази терапия.
- Вие или Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за предпазване от бременност **по време на лечението и след това**. Много е важно да прочетете много внимателно раздел "Бременност" в листовката на рибавирин. Попитайте Вашия лекар за ефективен метод на контрацепция, който да е подходящ за Вас.
- Ако Вие (или ако сте мъж – Вашата партньорка) забременеете по време на лечението със Sovaldi или през следващите месеци, трябва **незабавно да се свържете с Вашия лекар**.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечението със Sovaldi. Не е известно дали софосбувир, активното вещество на Sovaldi, преминава в кърмата при хора.

Шофиране и работа с машини

Когато са приемали Sovaldi заедно с други лекарства за лечение на инфекция с хепатит С, пациентите са съобщавали за умора, замаяност, замъглено виждане и понижено внимание. Ако при Вас се проявят някои от тези нежелани реакции, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. Как да приемате Sovaldi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза е **една таблетка един път дневно**, приета с храна. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да приемате Sovaldi.

Поглъщайте таблетката цяла. Недейте да дъвчете, разтрошавате или разчупвате таблетката, понеже е много горчива. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако имате проблеми с преглъщането на таблетки.

Sovaldi трябва винаги да се приема в комбинация с други лекарства за лечение на хепатит С.

Ако Вие повърнете **по-малко от 2 часа** след приема на Sovaldi, вземете друга таблетка. Ако повърнете след **повече от 2 часа** след приема му, не е необходимо да приемате друга таблетка до времето за следващата Ви редовно назначена таблетка.

Ако сте приели повече от необходимата доза Sovaldi

Ако случайно сте приели повече от препоръчаната доза, трябва да се свържете с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ за съвет. Носете бутилката с таблетките със себе си, за да можете лесно да обясните какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Sovaldi

Важно е да не пропускате доза от това лекарство.

Ако все пак сте пропуснали доза:

- **и забележете в рамките на 18 часа** от момента в който обичайно приемате Sovaldi, трябва да приемете таблетката възможно най-скоро. След това приемете следващата доза в обичайното за Вас време.
- **и забележете след 18 часа** от момента в който обичайно приемате Sovaldi, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза (две дози през много малък интервал от време).

Не спирайте приема на Sovaldi

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако не Ви е указано от Вашия лекар. Много е важно да завършите пълния курс на лечение, за да дадете на лекарството най-добрата възможност да Ви излекуват от инфекцията с вируса на хепатит С.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Когато приемате Sovaldi в комбинация с друго лекарство за лечение на инфекция с вируса на хепатит С (в това число даклатасвир, симепревивр и ледипасвир) и амиодарон (лекарство, използвано при проблеми със сърцето), може да получите една или повече от посочените по-долу нежелани реакции:

- забавен или неравномерен пулс или проблеми със сърдечния ритъм
- задух или влошаване на задух, от който вече страдате

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от посочените по-горе нежелани реакции по време на терапията.

Когато приемате Sovaldi с рибавирин или с пегинтерферон алфа и рибавирин, може да получите една или повече от изброените по-долу нежелани лекарствени реакции:

Много чести нежелани реакции

(могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура, втрисане, грипоподобни симптоми
- диария, гадене, повръщане
- безсъние
- чувство на умора и раздразнителност
- главоболие
- обрив, сърбеж по кожата
- загуба на апетит
- усещане за замаяност
- мускулни болки, болки в ставите
- задух, кашлица

Кръвните изследвания може да покажат още:

- малък брой червени кръвни клетки (анемия); признаците могат да включват чувство на умора, главоболие, задух при физическо натоварване
- малък брой бели кръвни клетки (неутропения); признаците могат да включват по-висока от обичайната податливост на инфекции, включително повишена температура и втрисане, възпалено гърло или язви в устата

- малък брой тромбоцити
- промени в черния дроб (установими по повишените количества на едно вещество в кръвта, наречено билирубин)

Чести нежелани реакции

(могат да засегнат до 1 на 10 души)

- промени в настроението, депресия, тревожност и възбуда
- замъглено зрение
- тежко главоболие (мигрена), загуба на памет, загуба на концентрация
- загуба на телло
- задух при физическо натоварване
- дискомфорт в корема, запек, сухота в устата, лошо храносмилане, киселинен рефлукс
- косопад и изтъняване на косата
- суха кожа
- болки в гърба, мускулни спазми
- болка в гърдите, чувство на слабост
- простуда (ринофарингит)

→ Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Sovaldi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Sovaldi

- **Активното вещество** е софосбувир. Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg софосбувир.
- **Другите съставки са**
Ядро на таблетката:
Манитол, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол, титанов диоксид, макрогол 3350, талк, жълт железен оксид.

Как изглежда Sovaldi и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са жълти, с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение “GSI” от едната страна и “7977” от другата.

Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да предпазва Вашите таблетки. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнерче и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните видове опаковки: картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 28 филмирани таблетки и 84 (3 бутилки по 28) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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: + 420 222 191 546

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

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: + 44 (0) 8000 113700

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.