

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sovaldi 400 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, în formă de capsulă, de culoare galbenă, cu dimensiunile de 20 mm x 9 mm, marcat cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „7977” pe cealaltă față.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Sovaldi este indicat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică împotriva genotipurilor virusului hepatitic C (VHC), vezi pct. 4.4 și 5.1.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Sovaldi trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratarea pacienților cu HCC.

#### Doze

##### *Adulți*

Doza recomandată este de un comprimat de 400 mg, administrat oral, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2).

Sovaldi trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente. Nu este recomandată administrarea de Sovaldi în monoterapie (vezi pct. 5.1). Consultați și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele utilizate în asociere cu Sovaldi. Recomandările privind medicamentul(ele) administrat(e) concomitent și durata tratamentului cu Sovaldi în asociere cu alte medicamente sunt prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1: Recomandări privind medicamentul(ele) administrat(e) concomitent și durata tratamentului la adulții tratați cu Sovaldi în asociere cu alte medicamente**

Populația de pacienți*	Tratament	Durata
Pacienți cu HCC de genotip 1, 4, 5 sau 6	Sovaldi + ribavirină + peginterferon alfa	12 săptămâni <sup>a, b</sup>
	Sovaldi + ribavirină A se utiliza numai la pacienții care sunt neeligibili pentru sau prezentând intoleranță la peginterferon alfa (vezi pct. 4.4).	24 săptămâni
Pacienți cu HCC de genotip 2	Sovaldi + ribavirină	12 săptămâni <sup>b</sup>
Pacienți cu HCC de genotip 3	Sovaldi + ribavirină + peginterferon alfa	12 săptămâni <sup>b</sup>
	Sovaldi + ribavirină	24 săptămâni
Pacienți cu HCC în așteptarea transplantului hepatic	Sovaldi + ribavirină	Până la transplantul hepatic <sup>c</sup>

\* Include pacienții infectați concomitent cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

*a. Pentru pacienții prezentând infecție cu VHC de genotip 1, tratați anterior, nu există date cu privire la utilizarea de Sovaldi în asociere cu ribavirină și peginterferon alfa (vezi pct. 4.4).*

*b. Trebuie avută în vedere posibila extindere a tratamentului la peste 12 săptămâni, până la un maxim de 24 săptămâni, în special la subgrupurile de pacienți prezentând unul sau multipli factori cunoscuți a se asocia cu rate reduse de răspuns la tratamentele pe bază de interferon (de exemplu fibroză/ciroză avansate, concentrații virale crescute la momentul inițial, rasă neagră, genotip non-C/C pentru gena IL28B, absența unui răspuns anterior la tratamentul cu peginterferon alfa și ribavirină).*

*c. Vezi „Grupe speciale de pacienți” – „Pacienți în așteptarea transplantului hepatic” mai jos.*

La utilizarea în asociere cu Sovaldi, doza de ribavirină depinde de greutatea corporală (< 75 kg = 1000 mg și ≥ 75 kg = 1200 mg), fiind administrată oral, divizată în două prize, împreună cu alimente.

În ceea ce privește administrarea concomitentă cu alte medicamente antivirale împotriva VHC, cu acțiune directă, vezi pct. 4.4.

#### *Modificarea dozei la adulți*

Nu este recomandată reducerea dozei de Sovaldi.

Dacă se utilizează sofosbuvirul în asociere cu peginterferon alfa și un pacient prezintă o reacție adversă gravă, posibil asociată cu administrarea acestui medicament, doza de peginterferon alfa trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa pentru informații suplimentare privind modalitatea de a reduce doza de peginterferon alfa și/sau de a întrerupe administrarea acestui medicament.

Dacă un pacient prezintă o reacție adversă gravă, posibil asociată cu administrarea de ribavirină, doza de ribavirină trebuie modificată sau administrarea trebuie întreruptă, în funcție de necesitate, până ce reacția adversă se remite sau scade în severitate. Tabelul 2 prezintă recomandări privind modificarea dozei și întreruperea administrării, în funcție de concentrația de hemoglobină și statusul cardiac al pacientului.

**Tabelul 2: Recomandări privind modificarea dozei de ribavirină în cazul administrării concomitente de Sovaldi la adulți**

Valorile analizelor de laborator	Doza de ribavirină se reduce la 600 mg/zi dacă:	Administrarea ribavirinei se întrerupe dacă:
Hemoglobina la pacienții fără afecțiuni cardiace	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobina la pacienții cu afecțiuni cardiace stabile în antecedente	hemoglobina scade cu $\geq 2$ g/dl în decursul oricărei perioade de tratament de 4 săptămâni	< 12 g/dl în pofida administrării unei doze reduse timp de 4 săptămâni

După întreruperea ribavirinei din cauza unor rezultate anormale ale analizelor de laborator sau unor manifestări clinice, se poate încerca reinițierea tratamentului cu ribavirină, cu o doză de 600 mg zilnic, care poate fi ulterior crescută la 800 mg zilnic. Nu se recomandă creșterea dozei până la doza prescrisă inițial (1000 mg până la 1200 mg zilnic).

*Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani)*

Doza recomandată de Sovaldi este de un comprimat administrat o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2).

Sovaldi trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente. Nu este recomandată administrarea de Sovaldi în monoterapie. Recomandările privind schema terapeutică și durata tratamentului cu Sovaldi în asociere cu alte medicamente sunt prezentate în Tabelele 3 și 4.

**Tabelul 3: Recomandări privind schema terapeutică și durata tratamentului la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani tratați cu Sovaldi**

Populația de pacienți*	Tratament și durată
Pacienți cu HCC de genotip 2	Sovaldi + ribavirină <sup>a</sup> timp de 12 săptămâni <sup>b</sup>
Pacienți cu HCC de genotip 3	Sovaldi + ribavirină <sup>a</sup> timp de 24 săptămâni <sup>b</sup>

\* Include pacienții infectați concomitent cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

*a. Vezi Tabelul 4 pentru recomandările de doze bazate pe greutatea corporală pentru ribavirină.*

*b. Trebuie avută în vedere posibila extindere a tratamentului la peste 12 săptămâni, până la un maxim de 24 săptămâni, în special la subgrupurile de pacienți prezentând unul sau multipli factori cunoscuți a se asocia cu rate reduse de răspuns la tratamentele pe bază de interferon (de exemplu fibroză/ciroză avansate, concentrații virale crescute la momentul inițial, rasă negroidă, genotip non-C/C pentru gena IL28B, absența unui răspuns anterior la tratamentul cu peginterferon alfa și ribavirină).*

**Table 4: Recomandări de doze pentru tratamentul asociat cu ribavirină și Sovaldi la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani**

Greutate corporală kg (livre)	Doza zilnică de RBV*
<47 (<103)	15 mg/kg/zi
47-49 (103-108)	600 mg/zi
50-65 (110-143)	800 mg/zi
66-80 (145-176)	1000 mg/zi
>81 (178)	1200 mg/zi

\*Doza zilnică de ribavirină depinde de greutatea corporală și se administrează oral, divizată în două prize, împreună cu alimente.

*Modificarea dozei la adolescenți*

Nu este recomandată reducerea dozei de Sovaldi.

Dacă un pacient prezintă o reacție adversă gravă, posibil asociată cu administrarea de ribavirină, doza de ribavirină trebuie modificată sau administrarea trebuie întreruptă, în funcție de necesitate, până ce reacția adversă se remite sau scade în severitate. Consultați informațiile de prescriere pentru ribavirină pentru îndrumări privind modificarea dozei sau întreruperea administrării.

#### *Întreruperea administrării la copii și adolescenți*

Dacă se întrerupe definitiv administrarea celorlalte medicamente utilizate în asociere cu Sovaldi, administrarea de Sovaldi trebuie, de asemenea, întreruptă (vezi pct. 4.4).

#### *Vărsăturile și dozele omise*

Pacienții trebuie instruiți să administreze un comprimat suplimentar dacă apar vărsături în interval de 2 ore de la administrarea dozei. Dacă vărsăturile apar la mai mult de 2 ore după administrarea dozei, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Aceste recomandări se bazează pe cinetica absorbției sofosbuvirului și a GS-331007, care sugerează că cea mai mare parte a dozei este absorbită în interval de 2 ore după administrare.

Dacă se omite o doză și au trecut maximum 18 ore de la ora obișnuită de administrare, pacienții trebuie instruiți să administreze comprimatul cât mai curând posibil și apoi, următoarea doză trebuie luată la ora obișnuită. Dacă au trecut mai mult de 18 ore, pacienții trebuie instruiți să aștepte și să administreze următoarea doză la ora obișnuită. Pacienții trebuie sfătuiți să nu administreze o doză dublă.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de Sovaldi la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu au fost stabilite siguranța și doza adecvată de Sovaldi pentru pacienții cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) sau cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care necesită hemodializă (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de Sovaldi la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasele A, B sau C conform clasificării Child-Pugh-Turcotte [CPT]) (vezi pct. 5.2). Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea medicamentului Sovaldi la pacienții cu ciroză hepatică decompensată.

##### *Pacienți în așteptarea transplantului hepatic*

Durata administrării de Sovaldi la pacienți în așteptarea transplantului hepatic trebuie să se bazeze pe o evaluare a beneficiilor și riscurilor potențiale pentru fiecare pacient (vezi pct. 5.1).

##### *Pacienți cărora li s-a efectuat transplant hepatic*

Sovaldi în asociere cu ribavirină este recomandat timp de 24 săptămâni la pacienții cărora li s-a efectuat transplant hepatic. Este recomandată o doză inițială de ribavirină de 400 mg administrată oral, divizată în două prize, împreună cu alimente. Dacă doza inițială de ribavirină este bine tolerată, doza poate fi stabilită treptat până la un maxim de 1000 - 2000 mg pe zi (1000 mg pentru pacienții care cântăresc < 75 kg și 1200 mg pentru pacienții care cântăresc ≥ 75 kg). Dacă doza inițială de ribavirină nu este bine tolerată, doza trebuie redusă, după cum este indicat din punct de vedere clinic, pe baza valorilor hemoglobinei (vezi pct. 5.1).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Sovaldi la copii și adolescenți cu vârsta < 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

Administrare orală.

Pacienții trebuie sfătuiți să înghită comprimatul întreg. Comprimatul filmat nu trebuie mestecat sau zdrobit, din cauza gustului amar al substanței active. Comprimatul trebuie luat împreună cu alimente (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Medicamentele care sunt inductori puternici ai glicoproteinei-P (gp-P) la nivel intestinal (rifampicină, rifabutină, sunătoare [*Hypericum perforatum*], carbamazepină, fenobarbital și fenitoină).

Administrarea concomitentă va determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir și poate duce la pierderea eficacității Sovaldi (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Generale

Nu se recomandă administrarea de Sovaldi în monoterapie; acest medicament trebuie prescris în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C. Dacă se întrerupe definitiv administrarea celorlalte medicamente utilizate în asociere cu Sovaldi, administrarea de Sovaldi trebuie, de asemenea, întreruptă (vezi pct. 4.2). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele prescrise concomitent, înainte de inițierea tratamentului cu Sovaldi.

#### Bradicardie severă și bloc la nivel cardiac

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează în asociere cu amiodarona administrată concomitent, cu sau fără alte medicamente care scad frecvența cardiacă. Mecanismul nu este stabilit.

Utilizarea concomitentă a amiodaronei a fost limitată prin dezvoltarea clinică a sofosbuvirului. Aceste cazuri pot pune viața în pericol, prin urmare amiodarona trebuie utilizată la pacienții cărora li se administrează Sovaldi doar atunci când alte tratamente alternative cu medicamente antiaritmice nu sunt tolerate sau sunt contraindicate. Pacienții care utilizează și beta-blocante sau cei cu comorbidități cardiace preexistente și/sau boală hepatică avansată pot prezenta un risc crescut de bradicardie simptomatică în cazul administrării concomitente de amiodaronă.

Dacă se consideră că este necesară utilizarea concomitentă a amiodaronei, se recomandă supravegherea atentă a pacienților în momentul inițierii tratamentului cu Sovaldi. Pacienții identificați că prezintă un risc crescut de bradiaritmie trebuie supravegheați în permanență timp de 48 ore, într-un mediu spitalicesc adecvat.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, trebuie efectuată o supraveghere corespunzătoare și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și care urmează să înceapă tratamentul cu Sovaldi.

De asemenea, toți pacienții tratați cu Sovaldi concomitent cu amiodarona, cu sau fără alte medicamente care scad frecvența cardiacă, trebuie avertizați asupra simptomelor asociate bradicardiei și blocului la nivel cardiac și trebuie îndrumați să solicite de urgență sfatul medicului în cazul în care manifestă astfel de simptome.

### Pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6, tratați anterior

Sovaldi nu a fost studiat în studii de fază 3, la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6, tratați anterior. De aceea, durata optimă a tratamentului la această grupă de pacienți nu a fost stabilită (vezi și pct. 4.2 și 5.1).

Trebuie avută în vedere tratarea acestor pacienți și posibila extindere a tratamentului cu sofosbuvir, peginterferon alfa și ribavirină la peste 12 săptămâni, până la un maxim de 24 săptămâni, în special la subgrupurile de pacienți prezentând unul sau multipli factori cunoscuți a se asocia cu rate reduse de răspuns la tratamentele pe bază de interferon (fibroză/ciroză avansate, concentrații virale crescute la momentul inițial, rasă neagră, genotip non-C/C pentru gena IL28B).

### Tratamentul pacienților cu infecție cu VHC de genotip 5 sau 6

Datele clinice care să susțină utilizarea de Sovaldi la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 5 și 6 sunt foarte limitate (vezi pct. 5.1).

### Tratament fără interferon pentru infecția cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6

În studiile de fază 3 nu a fost evaluat tratamentul cu Sovaldi, fără interferon, la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6 (vezi pct. 5.1). Schema optimă de tratament și durata optimă a acestuia nu au fost stabilite. Aceste scheme de tratament trebuie utilizate numai în cazul pacienților care prezintă intoleranță la interferon sau sunt neeligibili pentru administrarea de interferon și care au nevoie urgentă de tratament.

### Administrarea concomitentă cu alte medicamente antivirale împotriva VHC, cu acțiune directă

Sovaldi trebuie administrat concomitent cu alte medicamente antivirale cu acțiune directă numai dacă, pe baza datelor disponibile, se consideră că beneficiul depășește riscurile. Nu există date care să susțină administrarea concomitentă de Sovaldi și telaprevir sau boceprevir. Aceste administrări concomitente nu sunt recomandate (vezi și pct. 4.5).

### Sarcina și utilizarea în asociere cu ribavirina

Când se utilizează Sovaldi în asociere cu ribavirină sau peginterferon alfa/ribavirină, femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii acestora trebuie să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și o perioadă de timp după încheierea acestuia, după cum se recomandă în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații suplimentare.

### Utilizarea cu inductori moderați ai gp-P

Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P la nivel intestinal (de exemplu oxcarbazepină și modafinil) pot determina scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu Sovaldi (vezi pct. 4.5).

### Utilizarea la pacienții cu diabet

Persoanele cu diabet pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului pentru VHC cu un antiviral cu acțiune directă. La pacienții cu diabet care încep tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar medicația lor pentru diabet trebuie modificată după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pentru diabet a pacientului trebuie informat când se inițiază tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă.

## Insuficiență renală

Siguranța medicamentului Sovaldi nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență renală severă (ReFG < 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) sau cu IRST, care necesită hemodializă. De asemenea, doza adecvată nu a fost stabilită. În cazul utilizării de Sovaldi în asociere cu ribavirină sau peginterferon alfa/ribavirină, consultați și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină privind administrarea la pacienții prezentând o valoare a clearance-ului creatininei (ClCr) < 50 ml/min (vezi și pct. 5.2).

## Infecția concomitentă cu VHC/VHB (virusul hepatitic B)

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Screeningul pentru VHB trebuie să fie efectuat la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic. După administrarea orală de Sovaldi, sofosbuvirul este absorbit rapid și este metabolizat extensiv în cursul primului pasaj hepatic și la nivel intestinal. Scindarea hidrolitică intracelulară a promedicamentului, catalizată de enzime incluzând carboxilesteraza 1, și etapele succesive de fosforilare, catalizate de nucleotid-kinaze, determină formarea analogului nucleozidic trifosfat al uridinei, activ din punct de vedere farmacologic. Metabolitul circulant principal, GS-331007, este inactiv și răspunzător pentru mai mult de 90% din expunerea sistemică la medicament; acest metabolit se formează prin intermediul unor căi secvențiale și paralele cu formarea metabolitului activ. Sofosbuvirul în formă nemodificată este răspunzător pentru aproximativ 4% din expunerea sistemică la medicament (vezi pct. 5.2). În studiile clinice farmacologice, pentru analizele farmacocinetice au fost monitorizate atât sofosbuvirul, cât și GS-331007.

Sofosbuvirul, dar nu și GS-331007, este un substrat al proteinei transportoare de medicamente gp-P și al proteinei de rezistență la neoplasmul mamar (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Medicamentele care sunt inductori puternici ai gp-P la nivel intestinal (rifampicină, rifabutină, sunătoare, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină) pot determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatiche de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi și, de aceea, administrarea lor împreună cu Sovaldi este contraindicată (vezi pct. 4.3). Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P la nivel intestinal (de exemplu oxcarbazepină și modafinil) pot determina scăderi ale concentrațiilor plasmatiche de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu Sovaldi (vezi pct. 4.4). Administrarea de Sovaldi în asociere cu medicamente care inhibă gp-P și/sau BCRP poate determina creșterea concentrației plasmatiche de sofosbuvir, fără a determina creșteri ale concentrației plasmatiche de GS-331007; de aceea, Sovaldi poate fi administrat în asociere cu inhibitori ai gp-P și/sau ai BCRP. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori ai gp-P sau ai BCRP și, de aceea, nu se preconizează ca administrarea lor să determine creșteri ale expunerilor la medicamente care sunt substraturi ale acestor proteine transportoare.

Activarea metabolică intracelulară a sofosbuvirului se realizează în cursul proceselor de hidroliză și fosforilare nucleotidică, având, în general, afinitate redusă și capacitate mare; este puțin probabil ca aceste procese să fie afectate de administrarea concomitentă a altor medicamente (vezi pct. 5.2).

## Pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Este recomandată o monitorizare atentă a valorilor INR (International Normalised Ratio) din cauza faptului că pot să apară modificări ale funcției hepatice în cursul tratamentului cu Sovaldi.



## Alte interacțiuni

Informațiile referitoare la interacțiunile medicamentoase dintre Sovaldi și alte medicamente ce pot fi administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 5 de mai jos („↔”: valorile intervalului de încredere [Î] de 90% pentru raportul mediilor geometrice, determinate prin metoda *least-squares*, au fost cuprinse între limitele intervalului de echivalență predefinit; „↑”: valorile s-au extins peste limita superioară a intervalului de echivalență predefinit; „↓”: valorile s-au extins sub limita inferioară a intervalului de echivalență predefinit). Tabelul nu include toate posibilitățile.

**Tabelul 5: Interacțiuni între Sovaldi și alte medicamente**

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
<b>ANALEPTICE</b>		
Modafinil	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Se preconizează că administrarea de Sovaldi concomitent cu modafinil va determina scăderi ale concentrației de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Această administrare concomitentă nu este recomandată.
<b>ANTIARITMICE</b>		
Amiodaronă	Interacțiunea nu a fost studiată.	A se utiliza numai dacă nu este disponibil niciun alt tratament alternativ. Dacă acest medicament se administrează concomitent cu Sovaldi, se recomandă supravegherea atentă (vezi pct. 4.4 și 4.8).
<b>ANTICOAGULANTE</b>		
Antagoniști ai vitaminei K	Interacțiunea nu a fost studiată.	Este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării tuturor antagoniștilor vitaminei K, din cauza modificărilor funcției hepatice în cursul tratamentului cu Sovaldi.
<b>ANTICONVULSIVE</b>		
Carbamazepină Fenobarbital Fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina, inductori puternici ai gp-P la nivel intestinal (vezi pct. 4.3).
Oxcarbazepină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Se preconizează că administrarea de Sovaldi concomitent cu oxcarbazepină va determina scăderi ale concentrației de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Această administrare concomitentă nu este recomandată.
<b>ANTIMICOBACTERIENE</b>		
Rifampicină <sup>f</sup> (doză unică de 600 mg)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24; 0,32) C <sub>min</sub> (NSC)  <i>GS-331007</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88; 1,03) C <sub>min</sub> (NSC)	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu rifampicina, un inductor puternic al gp-P la nivel intestinal (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
Rifabutină Rifapentină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu rifabutină, un inductor puternic al gp-P la nivel intestinal (vezi pct. 4.3).  Se preconizează că administrarea de Sovaldi concomitent cu rifapentină va determina scăderi ale concentrației de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Această administrare concomitentă nu este recomandată.
<b>SUPLIMENTE PE BAZĂ DE PLANTE</b>		
Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu sunătoarea, un inductor potent al gp-P la nivel intestinal (vezi pct. 4.3).
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-VHC: INHIBITORI DE PROTEAZĂ VHC</b>		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV sau BOC)	Nu există date privind interacțiunile între medicamente în cazul administrării concomitente de Sovaldi și boceprevir sau telaprevir.
<b>ANALGEZICE NARCOTICE</b>		
Metadonă <sup>f</sup> (Tratament de întreținere cu metadonă [30 până la 130 mg/zilnic])	<p><i>R-metadonă</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C<sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-metadonă</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,95<sup>c</sup> (0,68; 1,33) ↑ ASC 1,30<sup>c</sup> (1,00; 1,69) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,73<sup>c</sup> (0,65; 0,83) ↔ ASC 1,04<sup>c</sup> (0,89; 1,22) C<sub>min</sub> (NSC)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau metadonă la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și metadonă.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
<b>IMUNOSUPRESOARE</b>		
Ciclosporină <sup>e</sup> (doză unică de 600 mg)	<p><i>Ciclosporină</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85; 1,14) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26; 6,30) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90; 1,20) C<sub>min</sub> (NSC)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau ciclosporină la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și ciclosporină.
Tacrolimus <sup>e</sup> (doză unică de 5 mg)	<p><i>Tacrolimus</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↔ ASC 1,09 (0,84; 1,40) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81; 1,57) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87; 1,13) C<sub>min</sub> (NSC)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau tacrolimus la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și tacrolimus.
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI DE REVERSTRANSCRIPTAZĂ</b>		
Efavirenz <sup>f</sup> (600 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,85; 1,06) ↔ ASC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C<sub>min</sub> 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (NSC)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau efavirenz la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și efavirenz.

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi</b>
Emtricitabină <sup>f</sup> (200 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p><i>Emtricitabină</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) ↔ ASC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (NSC)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau emtricitabină la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și emtricitabină.
Tenofovir disoproxil <sup>f</sup> (245 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,25 (1,08; 1,45) ↔ ASC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (NSC)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau tenofovir disoproxil la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și tenofovir disoproxil.
Rilpivirină <sup>f</sup> (25 mg o dată pe zi)	<p><i>Rilpivirină</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,97; 1,15) ↔ ASC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,21 (0,90; 1,62) ↔ ASC 1,09 (0,94; 1,27) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,99; 1,14) ↔ ASC 1,01 (0,97; 1,04) C<sub>min</sub> (NSC)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau rilpivirină la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și rilpivirină.
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI PROTEAZEI HIV</b>		
Darunavir potențat cu ritonavir <sup>f</sup> (800/100 mg o dată pe zi)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ ASC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12; 1,59) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18; 1,30) C<sub>min</sub> (NSC)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau darunavir (potențat cu ritonavir) la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și darunavir.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI INTEGRAZEI</b>		
Raltegravir <sup>f</sup> (400 mg de două ori pe zi)	<p><i>Raltegravir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82; 1,09) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,20) ↔ ASC 1,03 (0,97; 1,08) C<sub>min</sub> (NSC)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau raltegravir la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și raltegravir.
<b>CONTRACEPTIVE ORALE</b>		
Norgestimat/etinilestradiol	<p><i>Norgestromin</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,22) ↔ ASC 1,05 (0,92; 1,20) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↔ ASC 1,19 (0,98; 1,44) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p><i>Etinilestradiol</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,14 (0,96; 1,36) ↔ ASC 1,08 (0,93; 1,25) C<sub>min</sub> (NSC)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de norgestimat/etinilestradiol la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și norgestimat/etinilestradiol.

NSC = nu se cunoaște (nu există date disponibile/nu este cazul)

a. Raportul mediilor (Î 90%) parametrilor farmacocinetici pentru medicamentul administrat concomitent cu/fără sofosbuvir și raportul mediilor pentru sofosbuvir și GS-331007 cu/fără medicamentul administrat concomitent. Niciun efect = 1,00.

b. Toate studiile privind interacțiunile au fost efectuate la voluntari sănătoși.

c. Comparatie pe baza datelor bibliografice

d. Administrat sub forma Atripla

e. Limitele intervalului de bioechivalență: 80%-125%

f. Limitele intervalului de echivalență: 70%-143%

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Femei aflate la vârsta fertilă / contracepția la bărbați și femei

La utilizarea de Sovaldi în asociere cu ribavirină sau peginterferon alfa/ribavirină, este necesară prudență extremă pentru a evita sarcina la paciente și la partenerii pacienților. La toate speciile de animale expuse la ribavirină s-au observat efecte teratogene și/sau embriocide semnificative (vezi pct. 4.4). Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii acestora trebuie să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și o perioadă de timp după încheierea acestuia, după cum se recomandă în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații suplimentare.

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea sofosbuvirului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării fetale la șobolani sau la iepuri, la dozele maxime testate. Cu toate acestea, trebuie menționat că nu a fost posibilă estimarea exactă a valorilor limită pentru expunerea la sofosbuvir la șobolani, comparativ cu expunerea la om, la doza clinică recomandată (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de Sovaldi în timpul sarcinii.

Cu toate acestea, în cazul administrării de ribavirină în asociere cu sofosbuvir, trebuie respectate contraindicațiile referitoare la utilizarea ribavirinei în timpul sarcinii (vezi și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină).

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sofosbuvirul și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția metaboliților în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. De aceea, Sovaldi nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul Sovaldi asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra fertilității.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Sovaldi are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-au raportat oboseală, perturbarea atenției, amețeli și vedere încețoșată în timpul tratamentului cu sofosbuvir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină (vezi pct. 4.8).

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță la adulți

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe datele coroborate din cinci studii clinice de fază 3 (controlate și necontrolate).

Sovaldi a fost studiat în asociere cu ribavirină, cu sau fără peginterferon alfa. În cazul acestor asocieri, nu au fost identificate reacții adverse la medicament specifice pentru sofosbuvir. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament care au apărut la pacienții cărora li s-au administrat sofosbuvir și ribavirină sau sofosbuvir, ribavirină și peginterferon alfa au fost oboseala, cefaleea, greața și insomnia.

### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

La administrarea sofosbuvirului în asociere cu ribavirină sau în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, au fost identificate următoarele reacții adverse la medicament (Tabelul 6). Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos, clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) sau foarte rare ( $< 1/10000$ ).

**Tabelul 6: Reacțiile adverse la medicament identificate pentru sofosbuvirul administrat în asociere cu ribavirină sau cu peginterferon alfa și ribavirină**

Frecvență	SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<i>Infecții și infestări:</i>		
Frecvente	rinofaringită	
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>		
Foarte frecvente	scăderea concentrației hemoglobinei	anemie, neutropenie, scăderea numărului de limfocite, scăderea numărului de trombocite,
Frecvente	anemie	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>		
Foarte frecvente		inapetență
Frecvente		scădere ponderală
<i>Tulburări psihice:</i>		
Foarte frecvente	insomnie	insomnie
Frecvente	depresie	depresie, anxietate, agitație
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>		
Foarte frecvente	cefalee	amețeală, cefalee
Frecvente	perturbarea atenției	migrenă, tulburări de memorie, perturbarea atenției
<i>Tulburări oculare:</i>		
Frecvente		vedere încețoșată
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>		
Foarte frecvente		dispnee, tuse
Frecvente	dispnee, dispnee de efort, tuse	dispnee de efort
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>		
Foarte frecvente	greață	diaree, greață, vărsături
Frecvente	disconfort abdominal, constipație, dispepsie	constipație, xerostomie, reflux gastroesofagian
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>		
Foarte frecvente	creșterea bilirubinemiei	creșterea bilirubinemiei
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>		
Foarte frecvente		erupții cutanate tranzitorii, prurit
Frecvente	alopecie, xerodermie, prurit	alopecie, xerodermie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>		
Foarte frecvente		artralgie, mialgie
Frecvente	artralgie, dureri de spate, spasme musculare, mialgie	dureri de spate, spasme musculare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>		
Foarte frecvente	oboseală, iritabilitate	frisoane, oboseală, stare pseudo-gripală, iritabilitate, durere, pirexie
Frecvente	pirexie, astenie	durere toracică, astenie

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirină; c. PEG = peginterferon alfa.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Aritmii cardiace*

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează în asociere cu amiodarona și/sau alte medicamente care scad frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### Alte grupe speciale de pacienți

##### *Infecția concomitentă cu HIV/VHC*

Profilul de siguranță al sofosbuvirului și ribavirinei la pacienții adulți prezentând infecție concomitentă cu VHC/HIV a fost similar cu cel observat la pacienții cu monoinfecție cu VHC, tratați cu sofosbuvir și ribavirină în studiile clinice de fază 3 (vezi pct. 5.1).

### *Pacienți în așteptarea transplantului hepatic*

Profilul de siguranță al sofosbuvirului și ribavirinei la pacienții adulți prezentând infecție cu VHC înainte de transplantul hepatic a fost similar cu cel observat la pacienții tratați cu sofosbuvir și ribavirină în studiile clinice de fază 3 (vezi pct. 5.1).

### *Pacienți cărora li s-a efectuat transplant hepatic*

Profilul de siguranță al sofosbuvirului și ribavirinei la pacienții adulți cărora li s-a efectuat transplant hepatic, diagnosticați cu hepatită C cronică a fost similar cu cel observat la pacienții tratați cu sofosbuvir și ribavirină în studiile clinice de fază 3 (vezi pct. 5.1). În cadrul studiului 0126, scăderile valorilor hemoglobinei în timpul tratamentului au fost foarte frecvente, 32,5% (13/40 pacienți) prezentând o scădere a valorilor hemoglobinei până la < 10 g/dl; dintre aceștia, 1 subiect a prezentat, de asemenea, o scădere până la < 8,5 g/dl. La opt pacienți (20%) s-a administrat epoetină și/sau un produs din sânge. La 5 pacienți (12,5%), administrarea medicamentelor de studiu a fost oprită, modificată sau întreruptă din cauza evenimentelor adverse.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Sovaldi la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani se bazează pe datele provenite de la 50 de pacienți tratați cu Sovaldi și ribavirină timp de 12 săptămâni (pacienți cu genotipul 2) și timp de 24 săptămâni (pacienți cu genotipul 3), în cadrul unui studiu clinic de fază 2, în regim deschis. Reacțiile adverse observate au fost conforme cu cele observate în cadrul studiilor clinice efectuate cu Sovaldi în asociere cu ribavirină la adulți (vezi Tabelul 6).

### Afecțiuni cutanate

Frecvența nu este cunoscută: sindromul Stevens-Johnson

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Doza maximă documentată pentru sofosbuvir a constat dintr-o doză unică supraterapeutică de sofosbuvir de 1200 mg, administrată la 59 subiecți sănătoși. În studiul respectiv, nu s-au observat efecte imprevizibile la această doză, iar reacțiile adverse au fost similare din punct de vedere al frecvenței și severității cu cele raportate pentru grupurile de tratament cu placebo și sofosbuvir 400 mg. Nu se cunosc efectele unor doze mai mari.

Nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu Sovaldi. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate. Tratamentul supradozajului cu Sovaldi constă din măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului. Hemodializa poate elimina în mod eficient (rată de eliminare de 53%) metabolitul circulant principal, GS-331007. O ședință de hemodializă cu o durată de 4 ore a determinat eliminarea a 18% din doza administrată.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AP08



## Mecanism de acțiune

Sofosbuvirul este un inhibitor pan-genotopic al ARN-polimerazei NS5B, polimerază dependentă de ARN-ul VHC, care prezintă un rol esențial în replicarea virală. Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic metabolizat intracelular, cu formarea analogului trifosfat al uridinei (GS-461203), activ din punct de vedere farmacologic, care poate fi încorporat în ARN VHC prin acțiunea polimerazei NS5B, unde determină întreruperea sintezei lanțului. Într-un test biochimic, GS-461203 a inhibat activitatea polimerazei NS5B recombinante asociată genotipurilor VHC 1b, 2a, 3a și 4a, cu o valoare a concentrației inhibitorii de 50% (CI<sub>50</sub>) cuprinsă între 0,7 și 2,6 μM. GS-461203 (metabolitul activ al sofosbuvirului) nu este un inhibitor al ADN- sau ARN-polimerazelor umane și nici inhibitor al ARN-polimerazei mitocondriale.

## Activitate antivirală

În testele cu repliconi ai VHC, valorile concentrației efective (CE<sub>50</sub>) de sofosbuvir împotriva repliconilor cu lungime completă de genotip 1a, 1b, 2a, 3a și 4a au fost de 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 și, respectiv, 0,04 μM, iar valorile CE<sub>50</sub> de sofosbuvir împotriva repliconilor 1b chimerici care codifică NS5B de genotip 2b, 5a sau 6a au fost de 0,014 până la 0,015 μM. Valoarea medie ± DS a CE<sub>50</sub> a sofosbuvirului împotriva repliconilor chimerici care codifică secvențe NS5B din izolatele clinice a fost de 0,068 ± 0,024 μM pentru genotipul 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 μM pentru genotipul 1b (n = 29), 0,035 ± 0,018 μM pentru genotipul 2 (n = 15) și 0,085 ± 0,034 μM pentru genotipul 3a (n = 106). În aceste teste, activitatea antivirală *in vitro* a sofosbuvirului împotriva genotipurilor 4, 5 și 6, mai puțin frecvente, a fost similară cu cea observată pentru genotipurile 1, 2 și 3.

Prezența serului uman în concentrație de 40% nu a avut niciun efect asupra activității anti-VHC a sofosbuvirului.

## Rezistența

### *În culturi de celule*

În culturi de celule, pentru multiple genotipuri, incluzând 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a și 6a, s-a observat apariția repliconilor VHC prezentând sensibilitate redusă la sofosbuvir. Sensibilitatea redusă la sofosbuvir a fost asociată cu substituția primară S282T la nivelul NS5B la toate genotipurile de repliconi examinate. Mutageneza dependentă de situs la nivelul substituției S282T în repliconi de 8 genotipuri diferite a fost asociată cu o sensibilitate la sofosbuvir de 2 până la 18 ori mai redusă și a diminuat capacitatea de replicare virală cu 89% până la 99%, comparativ cu tipul sălbatic corespunzător. În testele biochimice, polimeraza NS5B recombinantă asociată genotipurilor 1b, 2a, 3a și 4a prezentând substituția S282T a evidențiat o sensibilitate redusă la GS-461203, comparativ cu tipurile sălbatice corespunzătoare.

### *În studii clinice – Adulți*

Pentru o analiză coroborată a datelor de la 991 pacienți cărora li s-a administrat sofosbuvir în studiile de fază 3, 226 pacienți au putut fi incluși în analiza privind rezistența, întrucât au prezentat eșec virusologic sau au întrerupt precoce administrarea medicamentului de studiu și au prezentat o concentrație ARN VHC > 1000 UI/ml. După inițierea tratamentului, au fost disponibile secvențele NS5B de la 225 din 226 pacienți, cu date de secvențiere detaliată (valoarea limită pentru test 1%) de la 221 dintre aceștia. Substituția S282T asociată cu rezistența la sofosbuvir nu a fost detectată la niciunul dintre acești pacienți prin secvențiere detaliată sau secvențiere populațională. Substituția S282T la nivelul NS5B a fost detectată la un singur subiect la care s-a administrat Sovaldi în monoterapie într-un studiu de fază 2. La momentul inițial, acest subiect prezenta < 1% S282T la nivelul VHC, dezvoltând S282T (> 99%) la 4 săptămâni după tratament, ceea ce a determinat o modificare de 13,5 ori a CE<sub>50</sub> a sofosbuvirului și a diminuat capacitatea de replicare virală. Substituția S282T a revenit la tipul sălbatic în cursul următoarelor 8 săptămâni și nu a mai fost detectabilă prin secvențiere detaliată, efectuată la 12 săptămâni după tratament.

În studiile clinice de fază 3, la multipli pacienți prezentând infecție cu VHC de genotip 3 au fost detectate două substituții la nivelul NS5B, L159F și V321A, în probele analizate în cazul apariției

recăderii virusologice după încheierea tratamentului. Nu s-a detectat nicio modificare privind sensibilitatea fenotipică la sofosbuvir sau ribavirină în izolatele clinice în care au fost observate aceste substituții. De asemenea, substituțiile S282R și L320F au fost detectate în cursul tratamentului, la un subiect cu răspuns parțial la tratament, aflat înainte de transplant; substituțiile au fost identificate prin secvențiere detaliată. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații.

### Efectul polimorfismului VHC inițial asupra rezultatelor tratamentului

#### *Adulți*

Prin secvențiere populațională, s-au obținut secvențele NS5B inițiale pentru 1292 dintre pacienții participanți în studiile de fază 3; la niciunul dintre subiecții pentru care a fost disponibilă secvența inițială nu a fost detectată substituția S282T. Într-o analiză care a evaluat efectul polimorfismului inițial asupra rezultatelor tratamentului, nu s-a observat nicio asociere semnificativă din punct de vedere statistic între prezența unei variante NS5B a VHC la momentul inițial și rezultatele tratamentului.

#### *Copii și adolescenți*

S-au obținut secvențele NS5B inițiale pentru 47 dintre pacienții participanți în studiul de fază 2. Dintre aceștia, la un pacient s-a constatat prezența unei substituții pentru o variantă NS5B asociată rezistenței (FL89L). Acest pacient a atins RVS12.

### Rezistența încrucișată

Repliconii VHC prezentând substituția S282T, asociată cu rezistența la sofosbuvir, și-au menținut sensibilitatea completă la alte clase de medicamente anti-VHC. Sofosbuvirul și-a menținut activitatea împotriva NS5B prezentând substituțiile L159F și L320F, asociate cu rezistența la alți inhibitori nucleozidici. Sofosbuvirul a fost în totalitate activ împotriva substituțiilor asociate cu rezistența la alte antivirale cu acțiune directă, cu mecanisme de acțiune diferite, cum sunt inhibitorii non-nucleozidici ai NS5B, inhibitorii proteazei NS3 și inhibitorii de NS5A.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea sofosbuvirului a fost evaluată în cinci studii de fază 3, la un total de 1568 pacienți adulți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1 până la 6. Unul dintre studii a fost efectuat la pacienți netratați anterior, cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1, 4, 5 sau 6, în asociere cu peginterferon alfa 2a și ribavirină, iar celelalte patru studii s-au efectuat la pacienți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 2 sau 3, în asociere cu ribavirină, incluzând următoarele studii: un studiu la pacienți netratați anterior, un studiu la pacienți prezentând intoleranță la interferon, care erau neeligibili pentru sau refuzau tratamentul cu interferon, un studiu la pacienți tratați anterior cu un tratament pe bază de interferon și un studiu care a inclus pacienți indiferenți de antecedentele terapeutice sau de posibilitatea de a urma tratament cu interferon. Pacienții din aceste studii au avut boală hepatică compensată, inclusiv ciroză. Sofosbuvir s-a administrat în doză de 400 mg o dată pe zi. Doza de ribavirină a depins de greutatea corporală, fiind cuprinsă între 1000-1200 mg pe zi, administrată în două prize, iar doza de peginterferon alfa 2a a fost de 180 μg pe săptămână, dacă acest medicament a făcut parte din asocierea terapeutică. Durata tratamentului a fost fixă în fiecare studiu și nu a depins de valorile ARN VHC ale pacienților (algoritmul terapeutic fiind independent de răspuns).

În studiile clinice, concentrațiile plasmatice de ARN VHC au fost măsurate utilizând testul VHC COBAS TaqMan (versiunea 2.0), indicat a se utiliza împreună cu sistemul „High Pure System”. Testul a avut o limită inferioară de cuantificare (LIC) de 25 UI/ml. Răspunsul virusologic susținut (RVS) a reprezentat criteriul principal de evaluare pentru determinarea ratei de vindecare a infecției cu VHC în toate studiile; răspunsul a fost definit ca atingerea unei valori a ARN VHC mai mică decât LIC la 12 săptămâni după încheierea tratamentului (RVS12).

Studii clinice la pacienți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6

Pacienți adulți netratați anterior - NEUTRINO (studiul 110)

NEUTRINO a fost un studiu în regim deschis, cu grup unic, care a evaluat un tratament de 12 săptămâni cu sofosbuvir în asociere cu peginterferon alfa 2a și ribavirină, la pacienți netratați anterior, prezentând infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 sau 6.

Pacienții tratați (n = 327) aveau vârsta mediană de 54 ani (interval: 19 până la 70); 64% dintre pacienți erau bărbați; 79% erau de rasă caucaziană; 17% de rasă neagră; 14% erau hispanici sau latino-americieni; valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 29 kg/m<sup>2</sup> (interval: 18 până la 56 kg/m<sup>2</sup>); 78% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log<sub>10</sub> UI/ml; 17% aveau ciroză; 89% aveau VHC de genotip 1 și 11% aveau VHC de genotip 4, 5 sau 6. Tabelul 7 prezintă ratele de răspuns pentru grupul de tratament cu sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirină.

**Tabelul 7: Ratele de răspuns în studiul NEUTRINO**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 săptămâni (n = 327)</b>
RVS12 global	91% (296/327)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12	
Eșec virusologic sub tratament	0/327
Recădere <sup>a</sup>	9% (28/326)
Altele <sup>b</sup>	1% (3/327)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 8 prezintă ratele de răspuns pentru subgrupuri selectate.

**Tabelul 8: Ratele de RVS12 în studiul NEUTRINO pentru subgrupuri selectate**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 săptămâni (n = 327)</b>
Genotip	
Genotip 1	90% (262/292)
Genotip 4, 5 sau 6	97% (34/35)
Ciroză	
Nu	93% (253/273)
Da	80% (43/54)
Rasă	
Neagră	87% (47/54)
Non-neagră	91% (249/273)

Ratele de RVS12 au prezentat valori similare la pacienții cu genotipul C/C pentru gena IL28B [94/95 (99%)] sau cu un genotip non-C/C (C/T sau T/T) [202/232 (87%)]; determinarea genotipului s-a efectuat la momentul inițial.

La 27/28 pacienți cu VHC de genotip 4 s-a obținut RVS12. La un singur subiect cu infecție cu VHC de genotip 5 și la toți cei 6 pacienți cu infecție cu VHC de genotip 6 s-a obținut RVS12 în acest studiu.

Studii clinice la pacienți cu hepatită C cronică de genotip 2 și 3

Adulți netratați anterior - FISSION (studiul 1231)

FISSION a fost un studiu randomizat, în regim deschis, controlat cu un comparator activ, care a evaluat 12 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină comparativ cu 24 săptămâni de tratament cu peginterferon alfa 2a și ribavirină la pacienții netratați anterior, prezentând infecție cu VHC de genotip 2 sau 3. Dozele de ribavirină utilizate în grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și peginterferon alfa 2a + ribavirină au fost de 1000-1200 mg/zi, în funcție de greutatea corporală, și, respectiv, 800 mg/zi, independent de greutate. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 și stratificați în funcție de ciroză (prezența sau absența acesteia), genotipul VHC (genotip 2 sau 3) și

valoarea ARN VHC de la momentul inițial ( $< 6 \log_{10}$  UI/ml sau  $\geq 6 \log_{10}$  UI/ml). Au fost înrolați pacienți cu VHC de genotip 2 sau 3 într-un raport de aproximativ 1:3.

Pacienții tratați (n = 499) aveau vârsta mediană de 50 ani (interval: 19 până la 77); 66% dintre pacienți erau bărbați; 87% erau de rasă caucaziană; 3% de rasă neagră; 14% erau hispanici sau latino-americieni; valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 28 kg/m<sup>2</sup> (interval: 17 până la 52 kg/m<sup>2</sup>); 57% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log<sub>10</sub> UI/ml; 20% aveau ciroză; 72% aveau VHC de genotip 3. Tabelul 9 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și peginterferon alfa + ribavirină.

**Tabelul 9: Ratele de răspuns în studiul FISSION**

	<b>SOF+RBV 12 săptămâni (n = 256)<sup>a</sup></b>	<b>PEG+RBV 24 săptămâni (n = 243)</b>
RVS12 global	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotip 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotip 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12		
Eșec virusologic sub tratament	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Recădere <sup>b</sup>	30% (76/252)	21% (46/217)
Altele <sup>c</sup>	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Analiza privind eficacitatea include 3 pacienți cu infecție cu VHC recombinant de genotip 2/1.

b. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

c. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Diferența dintre ratele de RVS12 global între grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și peginterferon alfa + ribavirină a fost de 0,3% (interval de încredere 95%: -7,5% până la 8,0%), studiul îndeplinind criteriul de non-inferioritate predefinit.

Ratele de răspuns pentru pacienții cu ciroză la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 10, în funcție de genotipul VHC.

**Tabelul 10: Ratele de RVS12 în studiul FISSION, în funcție de prezența/absența cirozei și de genotip**

	<b>Genotip 2</b>		<b>Genotip 3</b>	
	<b>SOF+RBV 12 săptămâni (n = 73)<sup>a</sup></b>	<b>PEG+RBV 24 săptămâni (n = 67)</b>	<b>SOF+RBV 12 săptămâni (n = 183)</b>	<b>PEG+RBV 24 săptămâni (n = 176)</b>
Ciroză				
Nu	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Da	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. Analiza privind eficacitatea include 3 pacienți cu infecție cu VHC recombinant de genotip 2/1.

*Adulți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon - POSITRON (studiul 107)*

POSITRON a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat 12 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină (n = 207) comparativ cu placebo (n = 71) la pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 3:1 și stratificați în funcție de ciroză (prezența sau absența acesteia).

Pacienții tratați (n = 278) aveau vârsta mediană de 54 ani (interval: 21 până la 75); 54% dintre pacienți erau bărbați; 91% erau de rasă caucaziană; 5% de rasă neagră; 11% erau hispanici sau latino-americieni; valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 28 kg/m<sup>2</sup> (interval: 18 până la 53 kg/m<sup>2</sup>); 70% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log<sub>10</sub> UI/ml; 16% aveau ciroză; 49% aveau VHC de genotip 3. Proporțiile de pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon au fost de 9%, 44% și, respectiv, 47%. Majoritatea pacienților

nu primiseră un tratament anterior pentru VHC (81,3%). Tabelul 11 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și placebo.

**Tabelul 11: Ratele de răspuns în studiul POSITRON**

	<b>SOF+RBV 12 săptămâni (n = 207)</b>	<b>Placebo 12 săptămâni (n = 71)</b>
RVS12 global	78% (161/207)	0/71
Genotip 2	93% (101/109)	0/34
Genotip 3	61% (60/98)	0/37
Rezultate pentru pacienții fără RVS12		
Eșec virusologic sub tratament	0/207	97% (69/71)
Recădere <sup>a</sup>	20% (42/205)	0/0
Altele <sup>b</sup>	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Rata de RVS12 în grupul de tratament cu sofosbuvir + ribavirină a diferit în mod semnificativ, din punct de vedere statistic, comparativ cu placebo ( $p < 0,001$ ).

Tabelul 12 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip, prezența/absența cirozei și clasificarea în funcție de interferon.

**Tabelul 12: Ratele de RVS12 în studiul POSITRON, în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate**

	<b>SOF+RBV 12 săptămâni</b>	
	<b>Genotip 2 (n = 109)</b>	<b>Genotip 3 (n = 98)</b>
Ciroză		
Nu	92% (85/92)	68% (57/84)
Da	94% (16/17)	21% (3/14)
Clasificarea în funcție de interferon		
Neeligibili pentru tratament	88% (36/41)	70% (33/47)
Intoleranți	100% (9/9)	50% (4/8)
Refuzând tratamentul	95% (56/59)	53% (23/43)

#### *Adulți tratați anterior - FUSION (studiul 108)*

FUSION a fost un studiu randomizat, dublu-orb, care a evaluat 12 sau 16 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină la pacienții la care nu s-a obținut un RVS cu un tratament anterior pe bază de interferon (pacienți cu recădere sau care nu au răspuns la tratament). Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 și stratificați în funcție de ciroză (prezența sau absența acesteia) și de genotipul VHC (genotip 2 sau 3).

Pacienții tratați (n = 201) aveau vârsta mediană de 56 ani (interval: 24 până la 70); 70% dintre pacienți erau bărbați; 87% erau de rasă caucaziană; 3% de rasă neagră; 9% erau hispanici sau latino-americani; valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 29 kg/m<sup>2</sup> (interval: 19 până la 44 kg/m<sup>2</sup>); 73% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log<sub>10</sub> UI/ml; 34% aveau ciroză; 63% aveau VHC de genotip 3; 75% prezentaseră anterior recăderi. Tabelul 13 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile tratate cu sofosbuvir + ribavirină pentru 12 săptămâni și 16 săptămâni.

**Tabelul 13: Ratele de răspuns în studiul FUSION**

	<b>SOF+RBV 12 săptămâni (n = 103)<sup>a</sup></b>	<b>SOF+RBV 16 săptămâni (n = 98)<sup>a</sup></b>
RVS12 global	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotip 2	82% (32/39)	89% (31/35)

	<b>SOF+RBV 12 săptămâni (n = 103)<sup>a</sup></b>	<b>SOF+RBV 16 săptămâni (n = 98)<sup>a</sup></b>
Genotip 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12		
Eșec virologic sub tratament	0/103	0/98
Recădere <sup>b</sup>	48% (49/103)	29% (28/98)
Altele <sup>c</sup>	3% (3/103)	0/98

a. Analiza privind eficacitatea include 6 pacienți cu infecție cu VHC recombinant de genotip 2/1.

b. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

c. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 14 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip, prezența/absența cirozei și răspunsul la un tratament anterior pentru VHC.

**Tabelul 14: Ratele de RVS12 în studiul FUSION în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate**

	<b>Genotip 2</b>		<b>Genotip 3</b>	
	<b>SOF+RBV 12 săptămâni (n = 39)</b>	<b>SOF+RBV 16 săptămâni (n = 35)</b>	<b>SOF+RBV 12 săptămâni (n = 64)</b>	<b>SOF+RBV 16 săptămâni (n = 63)</b>
Ciroză				
Nu	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Da	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Răspuns la tratamentul anterior pentru VHC				
Subiecți cu recădere	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Subiecți fără răspuns	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

#### *Adulți netratați anterior și tratați anterior - VALENCE (studiul 133)*

VALENCE a fost un studiu de fază 3 care a evaluat sofosbuvirul în asociere cu ribavirina, dozată în funcție de greutatea corporală, pentru tratamentul infecției cu VHC de genotip 2 sau 3 la pacienți netratați anterior sau la pacienți la care nu s-a obținut un RVS cu tratamentul anterior pe bază de interferon, inclusiv pacienți cu ciroză compensată. Inițial, studiul a fost conceput pentru a compara direct efectele tratamentului cu sofosbuvir și ribavirină, față de placebo, administrate timp de 12 săptămâni. Pe baza rezultatelor obținute în cursul studiului, s-a renunțat la administrarea în regim orb; la toți pacienții cu infecție cu VHC de genotip 2 au fost administrate sofosbuvir și ribavirină timp de 12 săptămâni, în timp ce tratamentul pentru pacienții cu infecție cu VHC de genotip 3 a fost extins la 24 săptămâni. Unsprezece pacienți cu infecție cu VHC de genotip 3 încheiaseră deja tratamentul de 12 săptămâni cu sofosbuvir și ribavirină, la data modificării protocolului.

Pacienții tratați (n = 419) aveau vârsta mediană de 51 ani (interval: 19 până la 74); 60% dintre pacienți erau bărbați; valoarea mediană a indicelui de masă corporală era de 25 kg/m<sup>2</sup> (interval: 17 până la 44 kg/m<sup>2</sup>); valoarea medie inițială a ARN VHC era de 6,4 log<sub>10</sub> UI/ml; 21% aveau ciroză; 78% aveau VHC de genotip 3; 65% prezentaseră anterior recăderi. Tabelul 13 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile tratate cu sofosbuvir + ribavirină pentru 12 săptămâni și 24 săptămâni.

Pacienții la care s-a administrat placebo nu au fost incluși în tabel, deoarece la niciunul nu s-a obținut RVS12.

**Tabelul 15: Ratele de răspuns în studiul VALENCE**

	<b>Genotip 2 SOF+RBV 12 săptămâni (n = 73)</b>	<b>Genotip 3 SOF+RBV 12 săptămâni (n = 11)</b>	<b>Genotip 3 SOF+RBV 24 săptămâni (n = 250)</b>
RVS12 global	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12			
Eșec virusologic sub tratament	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recădere <sup>a</sup>	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Altele <sup>b</sup>	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 16 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip, prezența/absența cirozei și expunerea la un tratament anterior pentru VHC.

**Tabelul 16: Ratele de RVS12 în studiul VALENCE în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate**

	<b>Genotip 2 SOF+RBV 12 săptămâni (n = 73)</b>	<b>Genotip 3 SOF+RBV 24 săptămâni (n = 250)</b>
Netratați anterior	97% (31/32)	93% (98/105)
Non-cirofici	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirofici	100% (2/2)	92% (12/13)
Tratați anterior	90% (37/41)	77% (112/145)
Non-cirofici	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirofici	88% (7/8)	60% (27/45)

#### *Concordanța între RVS12 și RVS24*

Concordanța dintre RVS12 și RVS24 (RVS la 24 săptămâni după încheierea tratamentului) în cazul administrării de sofosbuvir în asociere cu ribavirină sau cu ribavirină și interferon pegilat demonstrează o valoare predictivă pozitivă de 99% și o valoare predictivă negativă de 99%.

#### *Eficacitatea și siguranța clinică la grupe speciale de pacienți*

##### *Pacienții adulți cu infecție concomitentă cu VHC/HIV - PHOTON-1 (studiul 123)*

Sofosbuvirul a fost studiat într-un studiu clinic în regim deschis care a evaluat siguranța și eficacitatea a 12 sau 24 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină la pacienți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1, 2 sau 3, prezentând infecție concomitentă cu HIV-1. Pacienții cu VHC de genotip 2 și 3 au fost incluși în studiu indiferent dacă urmaseră sau nu un tratament anterior; pacienții cu VHC de genotip 1 nu urmaseră un tratament anterior. Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 2 sau 3, netratați anterior, și de 24 săptămâni la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 3, tratați anterior, precum și la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1. Pacienților li s-au administrat zilnic 400 mg sofosbuvir și ribavirină dozată în funcție de greutatea corporală (1000 mg pentru pacienții cu greutatea < 75 kg sau 1200 mg pentru pacienții cu greutatea ≥ 75 kg). Pacienții aveau un număr de celule CD4+ > 500 celule/mm<sup>3</sup>, fără a se afla sub tratament antiretroviral, sau aveau un număr de celule CD4+ > 200 celule/mm<sup>3</sup> și prezentau supresie virusologică pentru HIV-1. La înrolarea în studiu, 95% dintre pacienți urmau tratament antiretroviral. Sunt disponibile date preliminare privind RVS12 de la 210 pacienți.

Tabelul 17 prezintă ratele de răspuns, în funcție de genotip și expunerea la un tratament anterior pentru VHC.

**Tabelul 17: Ratele de răspuns în studiul PHOTON-1**

	<b>Genotip 2/3, subiecți netratați anterior SOF+RBV 12 săptămâni (n = 68)</b>	<b>Genotip 2/3, subiecți tratați anterior SOF+RBV 24 săptămâni (n = 28)</b>	<b>Genotip 1, subiecți netratați anterior SOF+RBV 24 săptămâni (n = 114)</b>
RVS12 global	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12			
Eșec virusologic sub tratament	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recădere <sup>a</sup>	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Altele <sup>b</sup>	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 18 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip și prezența/absența cirozei.

**Tabelul 18: Ratele de RVS12 în studiul PHOTON-1 în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate**

	<b>VHC de genotip 2</b>		<b>VHC de genotip 3</b>	
	<b>SOF+RBV 12 săptămâni NA (n = 26)</b>	<b>SOF+RBV 24 săptămâni TA (n = 15)</b>	<b>SOF+RBV 12 săptămâni NA (n = 42)</b>	<b>SOF+RBV 24 săptămâni TA (n = 13)</b>
Global	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Fără ciroză	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Ciroză	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

NA = netratați anterior; TA = tratați anterior.

#### *Pacienți adulți în așteptarea transplantului hepatic - Studiul 2025*

Sofosbuvirul a fost studiat la pacienți cu infecție cu VHC înaintea procedurii de transplant hepatic, într-un studiu clinic în regim deschis, care a evaluat siguranța și eficacitatea sofosbuvirului și ribavirinei administrate înaintea transplantului pentru a preveni reinfectarea cu VHC post-transplant. Criteriul principal de evaluare în studiu a fost răspunsul virusologic post-transplant (RVpT, ARN VHC < LIC la 12 săptămâni post-transplant). Pacienții cu infecție cu VHC, indiferent de genotip, cu carcinom hepatocelular (CHC) îndeplinind criteriile MILAN, au primit 400 mg sofosbuvir și 1000-1200 mg ribavirină zilnic, timp de maxim 24 săptămâni, perioadă modificată ulterior la 48 săptămâni, sau până la transplantul hepatic, în funcție de care dintre aceste evenimente a survenit primul. S-a efectuat o analiză intermediară la 61 pacienți care au primit sofosbuvir și ribavirină; majoritatea pacienților aveau VHC de genotip 1, 44 pacienți prezentau insuficiență hepatică clasa A și 17 pacienți insuficiență hepatică clasa B, conform clasificării CPT. Dintre acești 61 pacienți, 44 au primit un transplant hepatic după o perioadă de tratament cu sofosbuvir și ribavirină de până la 48 săptămâni; 41 dintre acești pacienți aveau valori ale ARN VHC < LIC la momentul transplantului. În Tabelul 19 sunt prezentate ratele de răspuns virusologic pentru cei 41 pacienți cu transplant, cu valori ale ARN VHC < LIC. Durata supresiei virale înainte de transplant a reprezentat factorul cu cel mai ridicat grad predictiv pentru RVpT la pacienții la care valoarea ARN VHC era < LIC la momentul transplantului.

**Tabelul 19: Răspunsul virusologic post-transplant la pacienții cu valori ale ARN VHC < LIC la momentul transplantului hepatic**

	<b>Săptămâna 12 post-transplant (RVpT)<sup>b</sup></b>
Răspunsul virusologic la pacienții evaluabili <sup>a</sup>	23/37 (62%)

a. Pacienții evaluabili au fost cei care au atins săptămâna post-transplant specificată, la data analizei intermediare.

b. RVpT: răspunsul virusologic post-transplant (ARN VHC < LIC la 12 săptămâni după procedură).



La pacienții la care s-a întrerupt administrarea tratamentului după 24 săptămâni, conform protocolului, rata de recădere a fost de 11/15.

*Pacienți adulți cărora li s-a efectuat transplant hepatic – Studiul 0126*

Sofosbuvirul a fost studiat într-un studiu clinic, în regim deschis, care a evaluat siguranța și eficacitatea unui tratament cu sofosbuvir și ribavirină administrat timp de 24 săptămâni la pacienți cărora li s-a efectuat transplant hepatic, diagnosticați cu hepatită C cronică. Pacienții eligibili aveau vârsta  $\geq 18$  ani și li se efectuase un transplant hepatic cu 6 până la 150 luni înainte de selecție. Pacienții aveau ARN VHC  $\geq 10^4$  UI/ml la momentul selecției și dovezi documentate de infecție cronică cu VHC înainte de transplant. Doza inițială de ribavirină a fost de 400 mg, administrată zilnic, divizată în prize. Dacă la pacienți s-au menținut valori ale hemoglobinei  $\geq 12$  g/dl, doza de ribavirină a fost crescută la săptămânile 2 și 4 și ulterior la interval de 4 săptămâni, până s-a atins doza adecvată în funcție de greutatea corporală (1000 mg pe zi la pacienții cu greutatea  $< 75$  kg, 1200 mg pe zi la pacienții cu greutatea  $\geq 75$  kg). Doza mediană de ribavirină a fost de 600 mg-800 mg pe zi, în săptămânile 4-24.

Au fost înrolați patruzeci de pacienți (33 cu infecție cu VHC de genotip 1, 6 cu infecție cu VHC de genotip 3 și unul cu infecție cu VHC de genotip 4); dintre aceștia, 35 au prezentat un eșec la tratamentul anterior pe bază de interferon și 16 aveau ciroză. La 28 dintre 40 (70%) pacienți s-a obținut RVS12: 22/33 (73%) cu infecție cu VHC de genotip 1, 6/6 (100%) cu infecție cu VHC de genotip 3 și 0/1 (0%) cu infecție cu VHC de genotip 4. La toți pacienții la care s-a obținut RVS12, s-a obținut RVS24 și RVS48.

Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice

Tabelele următoare (Tabelul 20 până la Tabelul 23) prezintă datele din studiile de fază 2 și fază 3 relevante pentru regimul de dozaj, pentru a facilita alegerea de către medici a schemei terapeutice optime pentru fiecare pacient.

**Tabelul 20: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1**

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior <sup>a</sup> (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	90% (262/292)
		Genotip 1a	92% (206/225)
		Genotip 1b	83% (55/66)
		Fără ciroză	93% (253/273)
		Ciroză	80% (43/54)
Netratați anterior și infecția concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global	76% (87/114)
		Genotip 1a	82% (74/90)
		Genotip 1b	54% (13/24)
		Fără ciroză	77% (84/109)
		Ciroză	60% (3/5)
Netratați anterior (QUANTUM <sup>b</sup> și 11-1-0258 <sup>b</sup> )	SOF+RBV 24 săptămâni	Global <sup>c</sup>	65% (104/159)
		Genotip 1a <sup>c</sup>	69% (84/121)
		Genotip 1b <sup>c</sup>	53% (20/38)
		Fără ciroză <sup>c</sup>	68% (100/148)
		Ciroză <sup>c</sup>	36% (4/11)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

a. Pentru pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1, tratați anterior, nu există date cu privire la utilizarea sofosbuvirului în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Trebuie avută în vedere tratarea acestor pacienți și posibila extindere a tratamentului cu sofosbuvir, peginterferon alfa și ribavirină la peste 12 săptămâni, până la un maxim de 24 săptămâni, în special la subgrupurile de pacienți prezentând unul sau mulți factori cunoscuți a se asocia cu rate reduse de răspuns la tratamentele pe bază de interferon (absența unui răspuns anterior la tratamentul cu peginterferon alfa și ribavirină, fibroză/ciroză avansate, concentrații virale crescute la momentul inițial, rasă neagră, genotip non-C/C pentru gena IL28B).

b. Acestea sunt studii exploratorii sau de fază 2. Rezultatele trebuie interpretate cu precauție, deoarece numărul de subiecți este mic și ratele RVS pot fi influențate de selectarea pacienților.

c. Date coroborate din ambele studii.

**Tabelul 21: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 2**

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior (FISSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	95% (69/73)
		Fără ciroză	97% (59/61)
		Ciroză	83% (10/12)
Pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon (POSITRON)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	93% (101/109)
		Fără ciroză	92% (85/92)
		Ciroză	94% (16/17)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	82% (32/39)
		Fără ciroză	90% (26/29)
		Ciroză	60% (6/10)
Netratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	97% (31/32)
		Fără ciroză	97% (29/30)
		Ciroză	100% (2/2)
Tratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	90% (37/41)
		Fără ciroză	91% (30/33)
		Ciroză	88% (7/8)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 16 săptămâni	Global	89% (31/35)
		Fără ciroză	92% (24/26)
		Ciroză	78% (7/9)
Netratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	88% (23/26)
		Fără ciroză	88% (22/25)
		Ciroză	100% (1/1)
Tratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global <sup>a</sup>	93% (14/15)
		Fără ciroză <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Ciroză <sup>a</sup>	100% (2/2)
Netratați anterior (ELECTRON <sup>b</sup> și PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global <sup>c</sup>	96% (25/26)
Tratați anterior (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	96% (22/23)
		Fără ciroză	100% (9/9)
		Ciroză	93% (13/14)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

a. Aceste date sunt preliminare.

b. Acestea sunt studii exploratorii sau de fază 2. Rezultatele trebuie interpretate cu precauție, deoarece numărul de subiecți este mic și ratele RVS pot fi influențate de selectarea pacienților. În studiul ELECTRON (n = 11), durata tratamentului cu peginterferon alfa, în asociere cu sofosbuvir + ribavirină, a fost cuprinsă între 4 și 12 săptămâni.

c. Toți pacienții erau non-cirofici în aceste două studii.

**Tabelul 22: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 3**

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior (FISSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	56% (102/183)
		Fără ciroză	61% (89/145)
		Ciroză	34% (13/38)
Pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon (POSITRON)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	61% (60/98)
		Fără ciroză	68% (57/84)
		Ciroză	21% (3/14)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	30% (19/64)
		Fără ciroză	37% (14/38)
		Ciroză	19% (5/26)

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 16 săptămâni	Global	62% (39/63)
		Fără ciroză	63% (25/40)
		Ciroză	61% (14/23)
Netratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global	93% (98/105)
		Fără ciroză	94% (86/92)
		Ciroză	92% (12/13)
Tratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global	77% (112/145)
		Fără ciroză	85% (85/100)
		Ciroză	60% (27/45)
Netratați anterior și infecțați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	67% (28/42)
		Fără ciroză	67% (24/36)
		Ciroză	67% (4/6)
Tratați anterior și infecțați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Fără ciroză <sup>a</sup>	100% (8/8)
		Ciroză <sup>a</sup>	80% (4/5)
Netratați anterior (ELECTRON <sup>b</sup> și PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global <sup>c</sup>	97% (38/39)
Tratați anterior (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	83% (20/24)
		Fără ciroză	83% (10/12)
		Ciroză	83% (10/12)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

a. Aceste date sunt preliminare.

b. Acestea sunt studii exploratorii sau de fază 2. Rezultatele trebuie interpretate cu precauție, deoarece numărul de subiecți este mic și ratele RVS pot fi influențate de selectarea pacienților. În studiul ELECTRON (n = 11), durata tratamentului cu peginterferon alfa, în asociere cu sofosbuvir + ribavirină, a fost cuprinsă între 4 și 12 săptămâni.

c. Toți pacienții erau non-cirofici în aceste două studii.

**Tabelul 23: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 4, 5 și 6**

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	97% (34/35)
		Fără ciroză	100% (33/33)
		Ciroză	50% (1/2)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

#### Copii și adolescenți

Eficacitatea sofosbuvirului la pacienții cu infecție cu VHC cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 2, în regim deschis, care a înrolat 50 de pacienți cu infecție cronică cu genotipul 2 (n = 13) sau genotipul 3 (n = 37) al VHC. Pacienții cu infecție cu genotipul 2 sau genotipul 3 al VHC incluși în studiu au fost tratați cu sofosbuvir în asociere cu ribavirină, pe o perioadă de 12 sau, respectiv, 24 săptămâni.

În rândul celor 50 pacienți tratați, vârsta mediană a fost de 15 ani (interval de valori: între 12 și 17); 42% dintre pacienți au fost de sex feminin; 90% au fost de rasă albă, 4% de rasă negroidă și 2% de rasă asiatică; 4% au fost de origine hispanică/latinoamericană; indicele mediu al masei corporale a fost de 22 kg/m<sup>2</sup> (interval de valori: între 16 și 32 kg/m<sup>2</sup>); 18% au fost tratați anterior; 66% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari decât sau egale cu 800.000 UI/ml; 74% dintre pacienți prezentau gene alele non-C/C ale IL28B (C/T sau T/T); și niciun pacient nu a avut ciroză diagnosticată. Majoritatea pacienților (69%) fuseseră infecțați prin transmitere verticală.

Rata RVS12 a fost de 100% (13/13) la pacienții cu genotipul 2 și de 97% (36/37) la pacienții cu genotipul 3. Niciun pacient nu a manifestat eșec virusologic sub tratament sau recădere. Un pacient cu infecție cu genotipul 3 al VHC a atins RVS4, dar nu a revenit pentru vizita de evaluare a RVS12.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic metabolizat extensiv. Metabolitul activ este format în hepatocite și nu este detectat în plasmă. Metabolitul principal (> 90%), GS-331007, este inactiv. Acesta se formează prin intermediul unor căi secvențiale și paralele cu formarea metabolitului activ.

### Absorbție

Proprietățile farmacocinetice ale sofosbuvirului și ale metabolitului circulant principal, GS-331007, au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la pacienți cu hepatită C cronică. În urma administrării orale, sofosbuvirul a fost absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse după aproximativ 0,5-2 ore de la administrarea dozei, indiferent de doză. Concentrația plasmatică maximă de GS-331007 a fost atinsă după 2-4 ore de la administrarea dozei. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1 până la 6 (n = 986), ASC<sub>0-24</sub> la starea de echilibru pentru sofosbuvir și GS-331007 a fost de 1010 ng•ore/ml și, respectiv, 7200 ng•ore/ml. Comparativ cu subiecții sănătoși (n = 284), la pacienții cu infecție cu VHC, ASC<sub>0-24</sub> pentru sofosbuvir și GS-331007 a fost cu 57% mai crescută și, respectiv, cu 39% mai scăzută.

### *Efectele alimentelor*

Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea unei doze unice de sofosbuvir cu o masă standardizată cu conținut lipidic ridicat a încetinit absorbția sofosbuvirului. Absorbția totală a sofosbuvirului a fost de aproximativ de 1,8 ori mai mare, iar efectul asupra concentrației plasmatice maxime a fost de proporții reduse. Expunerea la GS-331007 nu a fost modificată în prezența unei mese cu conținut lipidic ridicat.

### Distributie

Sofosbuvirul nu este un substrat pentru transportorii de captare hepatică, polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 sau 1B3 și transportorul de cationi organici (OCT) 1. Deși este supus secreției tubulare active, GS-331007 nu este un substrat al transportorilor renali, inclusiv transportorul de anioni organici (OAT) 1 sau 3, OCT2, MRP2, gp-P, BCRP sau MATE1. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori ai proteinelor transportoare de medicamente gp-P, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 și OCT1. GS-331007 nu este un inhibitor al OAT1, OCT2 și MATE1.

Sofosbuvirul se leagă în proporție de aproximativ 85% de proteinele plasmatice umane (date *ex vivo*), legarea fiind independentă de concentrația de medicament, pentru doze cuprinse între 1 μg/ml și 20 μg/ml. Legarea GS-331007 de proteine a fost minimă în plasma umană. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea <sup>14</sup>C a fost de aproximativ 0,7.

### Metabolizare

Sofosbuvirul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, cu formarea analogului nucleozidic trifosfat GS-461203, activ din punct de vedere farmacologic. Căile de activare metabolică implică succesiv hidroliza carboxilesterului, catalizată de catepsina A (CatA) sau carboxilesteraza 1 (CES1) umane, și scindarea fosforamidatului de către proteina HINT1 (proteină conținând triada histidinică, care se leagă de nucleotide), urmate de fosforilare pe calea de biosinteză a nucleotidelor pirimidinice. Defosforilarea determină formarea metabolitului nucleozidic GS-331007, care nu poate fi refosforilat în mod eficient și care nu are activitate anti-VHC *in vitro*. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt substraturi sau inhibitori ai UGT1A1 sau ai enzimelor CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6.

După o doză unică de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir administrată oral, sofosbuvirul și GS-331007 au determinat aproximativ 4% și, respectiv, > 90% din expunerea sistemică la medicament (suma ASC ajustate în funcție de greutatea moleculară a sofosbuvirului și a metabolizilor acestuia).

## Eliminare

În urma administrării unei doze unice de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir administrate oral, peste 92% din doză a fost recuperată, în medie, în total, aproximativ 80%, 14% și 2,5% fiind regăsită în urină, materii fecale și, respectiv, aer expirat. Cea mai mare parte a dozei de sofosbuvir recuperate în urină a fost sub formă de GS-331007 (78%) și 3,5% sub formă de sofosbuvir. Aceste date indică faptul că eliminarea pe cale renală reprezintă calea majoră de eliminare a GS-331007, o mare parte fiind secretat în mod activ. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru sofosbuvir și GS-331007 a fost de aproximativ 0,4 și, respectiv, 27 ore.

## Liniaritate/Non-liniaritate

Liniaritatea dozei pentru sofosbuvir și metabolitul primar al acestuia, GS-331007, a fost evaluată la subiecți sănătoși în condiții de repaus alimentar. ASC pentru sofosbuvir și GS-331007 sunt aproximativ proporționale cu doza, pentru dozele cuprinse între 200 mg și 400 mg.

## Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

### *Sex și origine etnică*

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, dependente de sex sau originea etnică, pentru sofosbuvir și GS-331007.

### *Vârșnici*

Analiza de farmacocinetică populațională la pacienții cu infecție cu VHC a evidențiat faptul că vârsta nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007, pentru vârste cuprinse între 19 și 75 ani. Studiile clinice cu sofosbuvir au inclus 65 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. În toate grupurile de tratament, ratele de răspuns înregistrate la pacienții cu vârsta de peste 65 ani au fost similare celor raportate la pacienții de vârste mai mici.

### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir la pacienți neinfecțati cu VHC, prezentând insuficiență renală ușoară (ReFG  $\geq 50$  și  $< 80$  ml/min și  $1,73\text{m}^2$ ), moderată (ReFG  $\geq 30$  și  $< 50$  ml/min și  $1,73\text{m}^2$ ) sau severă (ReFG  $< 30$  ml/min și  $1,73\text{m}^2$ ) și la pacienți cu IRST, care necesită hemodializă. Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (ReFG  $> 80$  ml/min și  $1,73\text{m}^2$ ), ASC<sub>0-inf</sub> pentru sofosbuvir a fost cu 61%, 107% și 171% mai crescută în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, iar ASC<sub>0-inf</sub> pentru GS-331007 a fost cu 55%, 88% și, respectiv, 451% mai crescută. La pacienții cu IRST, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, ASC<sub>0-inf</sub> pentru sofosbuvir a fost cu 28% mai crescută atunci când doza de sofosbuvir s-a administrat cu 1 oră înainte de hemodializă, comparativ cu valori cu 60% mai crescute atunci când doza de sofosbuvir s-a administrat la 1 oră după hemodializă. Valoarea ASC<sub>0-inf</sub> pentru GS-331007 la pacienții cu IRST nu a putut fi determinată în mod adecvat. Cu toate acestea, datele indică o expunere de cel puțin 10 ori și 20 ori mai crescută la GS-331007 la pacienții cu IRST, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, în cazul administrării de Sovaldi cu 1 oră înainte sau, respectiv, la 1 oră după hemodializă.

Hemodializa poate elimina în mod eficient (rată de eliminare de 53%) metabolitul circulant principal, GS-331007. O ședință de hemodializă cu o durată de 4 ore a determinat eliminarea a aproximativ 18% din doza administrată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Siguranța medicamentului Sovaldi nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu IRST (vezi pct. 4.4).

### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată după administrarea timp de 7 zile a unei doze de 400 mg sofosbuvir la pacienți infectați cu VHC, prezentând insuficiență hepatică moderată și severă (clasele B și C conform clasificării CPT). Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, ASC<sub>0-24</sub> pentru sofosbuvir a fost cu 126% și 143% mai crescută în cazul insuficienței hepatice moderate și severe, iar ASC<sub>0-24</sub> pentru GS-331007 a fost cu 18% și, respectiv, 9% mai crescută.

Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007. Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă (vezi pct. 4.2).

#### *Copii și adolescenți*

Expunerile la sofosbuvir și GS-331007 la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani au fost similare cu cele observate la adulții din cadrul studiilor de fază 2/3 în urma administrării de sofosbuvir (400 mg). Farmacocinetica sofosbuvirului și a GS-331007 nu au fost stabilite la copii cu vârsta sub < 12 ani.

#### Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

S-a observat că eficacitatea, în termeni de răspuns virusologic, se corelează cu expunerea la sofosbuvir, precum și la GS-331007. Cu toate acestea, expunerea la sofosbuvir sau la GS-331007 nu poate fi considerată un marker indirect general pentru eficacitate (RVS12), în cazul administrării unei doze terapeutice de 400 mg.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolani și câini, dozele mari de amestec diastereoisomeric 1:1 au determinat efecte adverse hepatice (la câini) și cardiace (la șobolani) și reacții gastro-intestinale (la câini). În studiile efectuate la rozătoare, expunerea la sofosbuvir nu a putut fi determinată, probabil din cauza activității crescute a esterazei; cu toate acestea, în cazul administrării dozei care a determinat efecte adverse, expunerea la metabolitul principal GS-331007 a fost de 29 ori mai mare (la șobolani) și de 123 ori mai mare (la câini) decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir. În studiile privind toxicitatea cronică, nu au fost observate modificări hepatice sau cardiace la expuneri de 9 ori mai mari (la șobolani) și de 27 ori mai mari (la câini) decât expunerea clinică.

Sofosbuvirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate pe limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șoareci.

Studiile privind carcinogenitatea, efectuate la șoareci și șobolani, nu au evidențiat existența unui efect carcinogenic al sofosbuvirului, la administrarea în doze de până la 600 mg/kg și zi la șoareci și de până la 750 mg/kg și zi la șobolani. Expunerea la GS-331007 în aceste studii a fost de până la 30 ori mai mare (la șoareci) și de 15 ori mai mare (la șobolani) decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvirul nu a afectat viabilitatea embrion-fetală sau fertilitatea la șobolani și nu a prezentat efecte teratogene în studiile privind dezvoltarea, efectuate la șobolani și iepuri. Nu au fost observate efecte adverse asupra comportamentului, reproducerii sau dezvoltării puilor la șobolani. În studiile la iepuri, expunerea la sofosbuvir a fost de 9 ori mai mare decât expunerea clinică preconizată. În studiile la șobolani, expunerea la sofosbuvir nu a putut fi determinată, însă valorile limită pentru expunerea la metabolitul principal identificat la om au fost de 8 până la 28 ori mai mari decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir.

Compușii derivați din sofosbuvir au traversat placentă, la femelele de șobolan gestante, și au fost detectați în laptele femelelor lactante de șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Manitol (E421)  
Celuloză microcristalină (E460(i))  
Croscarmeloză sodică  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)  
Stearat de magneziu (E470b)

#### Filmul

Alcool polivinilic (E1203)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talc (E553b)  
Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele de Sovaldi sunt furnizate în flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), prevăzute cu un sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 28 comprimate filmate, un gel desicant de siliciu și o spirală din poliester.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii conținând 1 flacon cu 28 comprimate filmate și cutii conținând 84 (3 flacoane a 28) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 septembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII)RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

### • Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

### • Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a evalua recurența carcinomului hepatocelular asociat cu Sovaldi, DAPP va efectua și va depune rezultatele unui studiu prospectiv privind siguranța utilizând date provenite de la o cohortă alcătuită dintr-un grup de pacienți bine definit, pe baza unui protocol convenit. Raportul final al studiului va fi depus până în:	trimestrul 2 al anului 2021

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sovaldi 400 mg comprimate filmate  
sofosbuvir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate.  
84 (3 flacoane a 28) comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/894/001 28 comprimate filmate  
EU/1/13/894/002 84 (3 flacoane a 28) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sovaldi [Numai pe ambalajul secundar]

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Sovaldi 400 mg comprimate filmate sofosbuvir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Sovaldi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sovaldi
3. Cum să luați Sovaldi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sovaldi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Sovaldi și pentru ce se utilizează**

Sovaldi conține substanța activă sofosbuvir, care se administrează pentru tratarea infecției cu virusul hepatitic C, la adulți și adolescenți începând de la vârsta de 12 ani și până la vârsta de 18 ani.

Hepatita C este o infecție la nivelul ficatului, cauzată de un virus. Acest medicament diminuează cantitatea de virus hepatitic C din organism, eliminând virusul din sânge în decursul unei perioade de timp.

Sovaldi trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente pentru tratarea hepatitei C. Acest medicament nu are efect de unul singur. Se ia în mod frecvent împreună cu:

- ribavirină sau
- peginterferon alfa și ribavirină

Este foarte important să citiți și prospectele pentru celelalte medicamente pe care le luați împreună cu Sovaldi. Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre medicamentele dumneavoastră, adresați-vă medicului sau farmacistului.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sovaldi**

##### **Nu luați Sovaldi**

- dacă sunteți alergic la sofosbuvir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6 din acest prospect).

**→ Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, trebuie să discutați imediat cu medicul.**



- **Dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:**
  - **rifampicină și rifabutină** (antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor, inclusiv tuberculoză);
  - **sunătoare** (*Hypericum perforatum* – medicament pe bază de plante, utilizat pentru tratarea depresiei);
  - **carbamazepină, fenobarbital și fenitoină** (medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor).

### Atenționări și precauții

Sovaldi trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente pentru tratarea hepatitei C (vezi pct. 1 de mai sus). Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- luați în prezent sau ați luat în ultimele luni medicamentul amiodaronă pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii (este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere tratamente alternative dacă ați luat acest medicament);
- aveți alte probleme de ficat în afara hepatitei C, de exemplu dacă sunteți în așteptarea unui transplant de ficat;
- aveți o infecție anterioară sau curentă cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape;
- aveți probleme de rinichi. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți probleme severe de rinichi sau dacă vi se efectuează dializă renală, deoarece efectele Sovaldi asupra pacienților cu probleme severe de rinichi nu au fost testate în totalitate.
- aveți diabet. Este posibil să aveți nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet după ce începeți să luați Sovaldi. Unii pacienți cu diabet au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente ca Sovaldi.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă luați orice tip de medicamente pentru tratarea bolilor inimii și dacă în timpul tratamentului manifestați:

- dificultăți la respirație sau înrăutățirea oricăror dificultăți la respirație pe care le aveți deja
- stare de confuzie
- palpitații
- leșin

### Analize de sânge

Medicul vă va recomanda efectuarea unor analize de sânge înainte, în timpul și după tratamentul cu Sovaldi. Acestea se efectuează pentru ca medicul să poată:

- decide ce alte medicamente trebuie să luați împreună cu Sovaldi și pentru cât timp;
- confirma că tratamentul a funcționat și că nu mai aveți virusul hepatitic C.

### Copii și adolescenți

**Nu dați** acest medicament copiilor cu vârsta sub 12 ani. Utilizarea de Sovaldi la copii cu vârsta sub 12 ani nu a fost încă studiată.

### Sovaldi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Warfarină și alte medicamente similare, denumite antagoniști ai vitaminei K utilizate pentru subțierea (reducerea vâscozității) sângelui - Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să mărească frecvența efectuării analizelor de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră că luați Sovaldi dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- oxcarbazepină (un medicament utilizat pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor);
  - modafinil (un medicament utilizat pentru tratarea persoanelor cu narcolepsie, pentru a le ajuta să stea treze);
  - rifapentină (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor, inclusiv a tuberculozei).
- Aceste medicamente nu trebuie luate împreună cu Sovaldi deoarece îi pot diminua efectul.

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- amiodaronă, utilizată în tratamentul bătăilor neregulate ale inimii.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur ce medicamente pot fi luate împreună cu Sovaldi.

### **Sarcina și contracepția**

Trebuie evitată sarcina, din cauza utilizării Sovaldi împreună cu ribavirina. Ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru făt. De aceea, dacă există posibilitatea apariției unei sarcini, dumneavoastră și partenera/partenerul dumneavoastră trebuie să luați măsuri speciale de precauție în activitatea sexuală.

- Sovaldi se utilizează frecvent împreună cu ribavirina. Ribavirina poate dăuna fătului. De aceea, este foarte important ca pacientele (sau partenerile pacienților) **să nu rămână gravide** în timpul acestui tratament.
- Dumneavoastră sau partenera/partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă **în timpul tratamentului și după aceea**. Este foarte important să citiți cu foarte multă atenție punctul „Sarcina” din prospectul pentru ribavirină. Întrebați medicul care sunt metodele contraceptive eficiente potrivite pentru dumneavoastră.
- Dacă rămâneți gravidă sau partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Sovaldi sau în lunile următoare, **trebuie să contactați imediat medicul**.

### **Alăptarea**

**Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Sovaldi.** Nu se cunoaște dacă sofosbuvirul, substanța activă din Sovaldi, trece în laptele uman.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

La utilizarea de Sovaldi împreună cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C, pacienții au raportat oboseală, amețeli, vedere încețoșată și atenție redusă. Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, nu conduceți vehicule și nu folosiți instrumente sau utilaje.

## **3. Cum să luați Sovaldi**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Doza recomandată**

Doza recomandată este de **un comprimat (400 mg) o dată pe zi**, luat împreună cu alimente. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să luați Sovaldi.

Înghițiți comprimatul întreg. Nu mestecați, zdrobiți sau tăiați comprimatul, deoarece are un gust foarte amar. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți probleme la înghițirea comprimatelor.

Sovaldi trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente utilizate în tratamentul hepatitei C.

Dacă prezentați vărsături în interval de **mai puțin de 2 ore** după ce ați luat Sovaldi, luați alt comprimat. Dacă prezentați vărsături la **mai mult de 2 ore** după ce ați luat Sovaldi, nu trebuie să luați alt comprimat; așteptați și luați comprimatul următor în mod obișnuit.

### **Dacă luați mai mult Sovaldi decât trebuie**

Dacă luați în mod accidental mai mult decât doza recomandată, trebuie să contactați imediat medicul sau cea mai apropiată unitate de primire a urgențelor pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră flaconul cu comprimate, pentru a putea descrie cu ușurință ce anume ați luat.

### **Dacă uitați să luați Sovaldi**

Este important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă totuși omiteți o doză:

- **și observați acest lucru la mai puțin de 18 ore** de la ora la care luați Sovaldi în mod obișnuit, luați comprimatul cât mai curând posibil. Următoarea doză trebuie luată la momentul obișnuit.
- **și observați acest lucru după 18 ore sau mai mult** de la ora la care luați Sovaldi în mod obișnuit, așteptați și luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă (două doze luate la puțin timp una după cealaltă).

### **Nu încetați să luați Sovaldi**

**Nu încetați să luați acest medicament** decât dacă medicul vă solicită acest lucru. Este foarte important să urmați un tratament complet, pentru ca medicamentele să poată acționa în mod optim pentru a trata infecția cu virusul hepatitic C.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când luați Sovaldi în asociere cu amiodaronă (un medicament utilizat pentru probleme cardiace), puteți manifesta una sau mai multe dintre reacțiile adverse de mai jos:

- bătăi lente sau neregulate ale inimii sau probleme cu ritmul bătăilor inimii
  - dificultăți la respirație sau înrăutățirea oricăror dificultăți la respirație pe care le aveți deja
- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați vreuna dintre reacțiile adverse de mai sus în timpul tratamentului.

Atunci când luați Sovaldi împreună cu ribavirină sau cu peginterferon alfa și ribavirină, puteți prezenta una sau mai multe dintre reacțiile adverse de mai jos:

### **Reacții adverse foarte frecvente**

*(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

- febră, frisoane, simptome asemănătoare gripei
- diaree, senzație de rău (greață), vărsături
- tulburări de somn (insomnie)
- senzație de oboseală și iritabilitate
- dureri de cap
- erupții pe piele, mâncărimi ale pielii
- pierdere a poftei de mâncare
- senzație de amețală
- dureri și disconfort muscular, dureri la nivelul articulațiilor
- dificultăți de respirație, tuse

*Analizele de sânge pot, de asemenea, detecta:*

- număr redus al globulelor roșii din sânge (anemie); semnele pot include senzație de oboseală, dureri de cap, dificultăți de respirație la efort

- număr redus al globulelor albe din sânge (neutropenie); semnele pot include apariția infecțiilor mai frecvent decât în mod obișnuit, inclusiv febră și frisoane, dureri de gât sau ulcerații la nivelul gurii
- număr redus de trombocite în sânge
- modificări ale funcției ficatului (sugerate de creșterea valorilor unei substanțe numită bilirubină în sânge)

### **Reacții adverse frecvente**

*(pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

- modificări ale dispoziției, stare de depresie, stare de anxietate și stare de agitație
- vedere încețoșată
- durere de cap severă (migrenă), pierderi de memorie, pierdere a concentrării
- scădere în greutate
- dificultăți de respirație la efort
- probleme de stomac, constipație, uscăciune a gurii, indigestie, reflux acid
- cădere și subțiere a părului
- piele uscată
- dureri de spate, spasme musculare
- dureri în piept, senzație de slăbiciune
- răceală (rinofaringită)

Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului cu sofosbuvir:

Frecvența următoarelor reacții adverse nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- erupție pe piele severă generalizată, cu descumamarea pielii, care poate fi însoțită de febră, simptome de gripă, vezicule la nivelul gurii, ochilor și/sau organelor genitale (sindromul Stevens-Johnson).

**→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, adresați-vă medicului dumneavoastră.**

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Sovaldi**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Sovaldi**

- **Substanța activă este** sofosbuvir. Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg.

- **Celelalte componente sunt**

*Nucleul comprimatului:*

Manitol, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.

*Filmul:*

Alcool polivinilic, dioxid de titan, macrogol 3350, talc, oxid galben de fer.

**Cum arată Sovaldi și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate sunt în formă de capsulă, de culoare galbenă, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „7977” pe cealaltă față.

Fiecare flacon conține un gel desicant de siliciu (agent de uscare), care trebuie păstrat în flacon pentru a proteja comprimatele. Gelul desicant de siliciu este inclus într-un plic sau recipient separat și nu trebuie înghițit.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii conținând 1 flacon cu 28 comprimate filmate și 84 (3 flacoane a 28) comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Danmark**

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

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825999

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.