

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sovaldi 400 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 mg szofoszbuvir filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárga, kapszula formájú, 20 mm × 9 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „GSP”, a másik oldalán „7977” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Sovaldi felnőttek számára javallott krónikus hepatitis C (CHC) kezelésére, más gyógyszerekkel kombinációban (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A hepatitis C (HCV) genotípus-specifikus aktivitást illetően lásd a 4.4 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Sovaldi-kezelést CHC-ben szenvedő betegek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Az ajánlott adag egy 400 mg-os tablettát, szájon át, naponta egyszer, étkezés közben bevéve (lásd 5.2 pont)

A Sovaldi egyéb gyógyszerekkel kombinációban alkalmazandó. A Sovaldi-val végzett monoterápia nem javasolt (lásd 5.1 pont). Olvassa el a Sovaldi-val kombinációban adott egyéb gyógyszerek Alkalmazási előírását is. A kombinációs Sovaldi-kezelés során ajánlott egyidejűleg alkalmazott gyógyszer(ek) és a kezelés időtartama az 1. táblázatban látható.

1. táblázat: A Sovaldi kombinációs kezelés során ajánlott gyógyszerek és a kezelés időtartama

Betegpopuláció*	Kezelés	Időtartam
1-es, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú CHC-vel fertőzött betegek	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 hét ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirin Kizárólag peginterferon alfa-terápiára alkalmatlan vagy azt nem toleráló betegeknél alkalmazható (lásd 4.4 pont)	24 hét
2-es genotípusú CHC-vel fertőzött betegek	Sovaldi + ribavirin	12 hét ^b
3-as genotípusú CHC-vel fertőzött betegek	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 hét ^b
	Sovaldi + ribavirin	24 hét
CHC-ben szenvedő, májtranszplantációra váró betegek	Sovaldi + ribavirin	Májtranszplantációig ^c

* Beleértve az egyidejű humán immundeficiencia vírus (HIV)-fertőzésben szenvedő betegeket is.

a. 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő, korábban kezelt betegek vonatkozásán nincsenek adatok a Sovaldi, a ribavirin és a peginterferon alfa kombinációjának alkalmazásáról (lásd 4.4 pont).

b. Megfontolandó a terápia időtartamának 12 héten túli, illetve legfeljebb 24 hétre történő esetleges meghosszabbítása, különösen azoknál az al csoportoknál, akiknél fennáll egy vagy több olyan tényező, amely a korábbiakban az interferon alapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal járt együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhosis, magas kiindulási víruskoncentráció, fekete rassz, IL28B, nem CC genotípus, a terápiás válasz teljes hiánya a korábbi peginterferon alfa és ribavirin terápiára).

c. Lásd alább: Speciális betegpopulációk – Májtranszplantációra váró betegek.

Sovaldi-val kombinációban alkalmazva a ribavirin adagja a testtömegtől függ (< 75 kg = 1000 mg és ≥ 75 kg = 1200 mg), és szájon át, két adagra osztva, étkezés közben kell bevenni.

Az egyéb közvetlenül ható antivirális szerekkel egyidejűleg, HCV ellen történő alkalmazás tekintetében lásd a 4.4 pontot.

Az adag módosítása

A Sovaldi adagjának csökkentése nem javasolt.

Ha a szofosbuvirt peginterferon alfával kombinációban alkalmazzák, és a beteg olyan súlyos mellékhatást tapasztal, amely potenciálisan összefüggésbe hozható ezzel a gyógyszerrel, akkor a peginterferon alfa adagját csökkenteni kell, vagy az adott gyógyszer alkalmazását meg kell szakítani. A peginterferon alfa adagjának csökkentésével illetve a gyógyszer alkalmazásának abbahagyásával kapcsolatos további információért olvassa el a peginterferon alfa illetve ribavirin Alkalmazási előírását.

Ha a beteg olyan súlyos mellékhatást tapasztal, amely potenciálisan összefüggésbe hozható ribavirinnel, akkor a ribavirin adagját módosítani kell, vagy ha úgy szükséges, akkor az adott gyógyszer alkalmazását abba kell hagyni, amíg a mellékhatás el nem múlik, illetve a súlyossága nem

csökken. A 2. táblázat az adagmódosítással, illetve a gyógyszer alkalmazásának megszakításával kapcsolatos irányelveket tartalmazza, amelyek alapjait a beteg hemoglobinszintje és kardiológiai állapota képezik.

2. táblázat: A ribavirin adagjának módosítására vonatkozó irányelvek a Sovaldi-val történő egyidejű alkalmazás esetén

Laboratóriumi értékek	A ribavirin adagját napi 600 mg-ra kell csökkenteni, ha:	A ribavirin alkalmazását abba kell hagyni, ha:
Szívbetegségben nem szenvedő betegek hemoglobinszintje	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
A kórelőzményben stabil szívbetegséget említő betegek hemoglobinszintje	a hemoglobinszint \geq 2 g/dl-es csökkenése bármely 4 hetes kezelési időszak során	< 12 g/dl, annak ellenére, hogy 4 hétig csökkentett adag alkalmazása történt

Ha a ribavirin-kezelést laboratóriumi eltérés vagy klinikai tünet miatt leállították, megkísérelhető a ribavirin-kezelés újrakezdése napi 600 mg-os adaggal, amely napi 800 mg-ra növelhető. Ugyanakkor nem javasolt, hogy a ribavirin adagját az eredetileg elrendelt adagig növeljék (napi 1000-1200 mg).

Az adagolás megszakítása

Ha a Sovaldi-val kombinációban alkalmazott másik gyógyszer alkalmazását véglegesen abbahagyják, akkor a Sovaldi alkalmazását is abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Speciális betegpopulációk

Idős betegek

Idős betegek esetében nem indokolt az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a Sovaldi adagjának módosítása. Súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) vagy hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease, ESRD) szenvedő betegeknél a Sovaldi biztonságosságát és megfelelő adagját nem állapították meg (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A Sovaldi adagjának módosítása nem szükséges enyhe, közepes vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh-Turcotte [CPT] A, B vagy C osztály) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A Sovaldi biztonságosságát és hatásosságát dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél nem igazolták.

Májtranszplantációra váró betegek

A májtranszplantációra váró betegeknél a Sovaldi alkalmazásának időtartamát az adott beteggel kapcsolatos potenciális előnyök és kockázatok értékelése kell, hogy megszabja (lásd 5.1 pont).

Májtranszplantált betegek

A Sovaldi-val kombinációban alkalmazott ribavirin 24 hétig javasolt májtranszplantált betegeknél. A ribavirin ajánlott kezdő adagja 400 mg szájon át, két adagra osztva, étkezés közben bevéve. Ha a ribavirin kezdő adagját a beteg jól tolerálja, akkor az adag legfeljebb napi 1000-1200 mg-ig növelhető (1000 mg a 75 kg alatti testtömegű, míg 1200 mg a legalább 75 kg testtömegű betegek számára). Ha a ribavirin kezdő adagját nem tolerálja jól a beteg, akkor az adagot a hemoglobinszint alapján klinikailag szükséges mértékben csökkenteni kell (lásd 5.1 pont).

Gyermekek

A Sovaldi biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A filmtabletta orális alkalmazásra szolgál. A beteget tájékoztatni kell, hogy a tablettát egészben nyelje le. A filmtablettát a hatóanyag keserű íze miatt nem szabad megrágni vagy összetörni. A tablettát étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy amennyiben az adag bevitelétől számított 2 órán belül hányanak, akkor be kell venni még egy tablettát. Ha az adag bevitelétől számított 2 órán túl hányanak, akkor további adag nem szükséges. Ezek az ajánlások a szofoszbuvir és a GS-331007 abszorpciós kinetikáján alapulnak, mely szerint az adag nagy része a beadást követő 2 órán belül felszívódik.

Amennyiben kimarad egy dózis, és még nem telt el 18 óra a bevétel szokásos időpontja óta, akkor arra kell utasítani a beteget, hogy a lehető leghamarabb vegye be a tablettát, és ezután a szokásos időben vegye be következő adagot. Ha már eltelt 18 óra, beteget arra kell utasítani, hogy várjon, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy ne vegyen be kétszeres adagot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Erős P-gp induktorokkal történő alkalmazás

A bélben erős P-glikoprotein (P-gp) induktorként viselkedő gyógyszerek (rifampicin, rifabutin, lyukaslevelű orbáncfű [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin). Az egyidejű alkalmazás jelentősen csökkenti a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, és a Sovaldi hatásosságának megszűnéséhez vezethet (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A Sovaldi alkalmazása monoterápiaként nem javasolt, és csak a hepatitis C fertőzés kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel kombinációban szabad felírni. Ha a Sovaldi-val kombinációban alkalmazott másik gyógyszer alkalmazását véglegesen abbahagyják, akkor a Sovaldi alkalmazását is abba kell hagyni (lásd 4.2 pont). A Sovaldi-val történő kezelés megkezdése előtt el kell olvasni az egyidejűleg elrendelt gyógyszerek Alkalmazási előírásait.

Súlyos bradycardia és szívblokk

A súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg a szofoszbuvir és valamely más, közvetlenül ható antivirális szer (*direct-acting antiviral*, DAA, pl. daklataszvir, szimeprevir és ledipasvir) kombinációban történő alkalmazásakor, ha azt amiodaronnal együttesen kapta a beteg, függetlenül attól, hogy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszert szedett-e. Ennek a gyógyszerkölcsonhatásnak a mechanizmusa nem ismert.

Az amiodaron egyidejű alkalmazása a szofoszbuvir és a DAA-k klinikai fejlesztése során korlátozott volt. Az esetek potenciálisan életet veszélyeztetőek, ezért az amiodaron Sovaldi + másik DAA-kezelést kapó betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb alternatív antiaritmiás kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak. A bétablokkolókat is szedő betegek, illetve a már fennálló szívbetegségben szenvedő betegek és/vagy az előrehaladott májbetegségben szenvedő betegek a szimptomatikus bradycardia fokozott kockázatnak lehetnek kitéve, ha egyidejűleg amiodaront is kapnak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, a Sovaldi + másik DAA-kezelés elkezdésekor ajánlott a beteget szoros megfigyelés alatt tartani. A bradiaritmia szempontjából magas kockázatúként azonosított betegeket 48 órán keresztül folyamatosan meg kell figyelni megfelelő klinikai környezetben.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknél is megfelelő monitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron-kezelést, és el kell kezdeniük a Sovaldi-t egy másik DAA-val kombinációban alkalmazva.

Minden, a Sovaldi + másik DAA-kezelést az amiodaronnal kombinációban kapó beteg, függetlenül attól, hogy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszert szed-e, figyelmét fel kell hívni a bradycardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

Korábban már kezelt, 1-es 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek

A Sovaldi-t III. fázisú vizsgálatban 1-es 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő, korábban már kezelt betegeknél nem vizsgálták. Ezért a kezelés optimális időtartamát ebben a populációban nem határozták meg (lásd még 4.2 és 5.1 pont).

Megfontolandó ezeknek a betegeknél a kezelése, és a szofoszbuvirral, peginterferon alfával és ribavirinnel végzett terápia időtartamának 12 héten túli, illetve legfeljebb 24 hétre történő esetleges meghosszabbítása, különösen azoknál az alcsoportoknál, akiknél fennáll egy vagy több olyan tényező, amely a korábbiakban az interferon alapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal járt együtt (előrehaladott fibrosis/cirrhosis, magas kiindulási víruskoncentráció, fekete rassz, IL28B, nem CC genotípus).

5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek

A Sovaldi 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél történő alkalmazását alátámasztó klinikai adatok nagyon korlátozottak (lásd 5.1 pont).

Az 1-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú HCV-fertőzés interferonmentes terápiaja

Az 1-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek esetében nem vizsgálták az interferonmentes terápia Sovaldi-val együtt történő alkalmazását III. fázisú klinikai vizsgálatokban (lásd 5.1 pont). Az optimális kezelési rendet és kezelési időtartamot nem határozták meg. Ezek a kezelési rendek csak olyan betegeknél alkalmazhatók, akik az interferon-terápiára alkalmatlanok vagy nem tolerálják azt, és sürgősen szükségük van kezelésre.

Egyidejű alkalmazás egyéb, közvetlenül ható antivirális szerekkel HCV ellen

A Sovaldi kizárólag akkor alkalmazható együtt egyéb, közvetlenül ható antivirális gyógyszerekkel, amennyiben a rendelkezésre álló adatok alapján az előny vélhetően meghaladja a kockázatokat. Nincsenek olyan adatok, amelyek alátámasztanák a Sovaldi és a telaprevir vagy boceprevir egyidejű alkalmazását. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd még 4.5 pont).

Terhesség és ribavirinnel egyidejűleg történő alkalmazás

Ha a Sovaldi-t ribavirinnel vagy peginterferon alfával/ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, akkor a fogamzóképes korban lévő nőknek vagy férfi partnereiknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, illetve azt követően, a ribavirin Alkalmazási előírásában javasolt időtartamig. További információért lásd a ribavirin Alkalmazási előírását.

Közepesen erős P-gp induktorokkal történő alkalmazás

A bélben közepesen erős P-gp induktorként viselkedő gyógyszerek (például oxkarbazepin és modafinil) csökkenthetik a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen gyógyszerek Sovaldi-val egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vagy hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a Sovaldi biztonságosságát nem értékelték. Továbbá a megfelelő adagot nem határozták meg. Ha a Sovaldi-t ribavirinnel vagy peginterferon alfával/ribavirinnel egyidejűleg alkalmazzák, akkor az 50 ml/perc alatti kreatinin-clearance-szel rendelkező betegeket illetően el kell olvasni a ribavirin Alkalmazási előírását (lásd még 5.2 pont).

Egyidejű HCV és HBV fertőzés

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális szerekkel való kezelés alatt vagy után. A kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknek fennáll a HBV reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

Gyermekek

A Sovaldi alkalmazása nem javasolt gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél, mivel a gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A szofoszbuvir egy nukleotid *prodrug*. A Sovaldi orális alkalmazását követően a szofoszbuvir gyorsan felszívódik, és jelentős first-pass máj-, illetve intestinalis metabolizmuson megy keresztül. A *prodrug* enzimek – köztük a karboxilészteráz 1 – által katalizált intracelluláris hidrolitikus hasítása, valamint nukleotid-kinázok által katalizált egymást követő foszforilációs lépések eredményeként képződik a farmakológiailag aktív uridin-nukleozid-trifoszfát analóg. Az elsődleges inaktív keringő metabolit, a GS-331007, amely a gyógyszerrel összefüggő vegyületek szisztémás expozíciójának több mint 90%-át teszi ki, az aktív metabolit képződését követő, illetve azzal párhuzamos reakcióutak során képződik. A szofoszbuvir anyavegyület a gyógyszerrel összefüggő vegyületek szisztémás expozíciójának csak hozzávetőlegesen 4%-át teszi ki (lásd 5.2 pont). A klinikai farmakológiai vizsgálatokban a szofoszbuvirt és a GS-331007-et is monitorozták farmakokinetikai elemzések céljából.

A szofoszbuvir szubsztrátja a P-gp gyógyszertranszporternek és a breast cancer resistance proteinnak (BCRP), míg a GS-331007 nem az.

A bélben erős P-gp induktorként viselkedő gyógyszerek (rifampicin, rifabutin, lyukaslevelű orbáncfű, karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin) jelentősen csökkenthetik a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet, ezért Sovaldi-val együtt történő alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A bélben közepesen erős P-gp induktorként viselkedő gyógyszerek (például oxkarbazepin és modafinil) csökkenthetik a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen gyógyszerek Sovaldi-val egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). A Sovaldi egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek gátolják a P-gp-t és/vagy BCRP-t, úgy növelheti a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, hogy közben nem növeli a GS-331007-ét, ezért a Sovaldi alkalmazható egyidejűleg P-gp és/vagy BCRP gátlókkal. A szofoszbuvir és a GS-331007 nem inhibitora a P-gp-nek és BCRP-nek, ezért nem várható, hogy növelnék ezen transzporterek szubsztrátjaiként viselkedő gyógyszerek expozícióját.

A szofoszbuvir intracelluláris metabolikus aktivációs anyagcsereútját az általában alacsony affinitású és nagy kapacitású hidroláz és nukleotid foszforilációs anyagcsereutak mediálják, amelyeket az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek valószínűleg nem befolyásolnak (lásd 5.2 pont).

K-vitamin antagonistákkal kezelt betegek

Mivel a Sovaldi kezelés alatt változhat a májfunkció, a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) értékének szoros monitorozása javasolt.

Egyéb interakciók

A Sovaldi és a potenciálisan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó gyógyszer-interakciós adatok az alábbi, 3. táblázatban kerültek összefoglalásra (ahol a legkisebb négyzetek mértani átlagának (GLSM) arányára vonatkozó 90%-os konfidencia intervallum (CI) az előre meghatározott biológiai egyenértékűségi határok között „↔”, felett „↑” vagy alatt „↓” volt). A táblázat nem tartalmaz minden információt.

3. táblázat: A Sovaldi és egyéb gyógyszerek közötti interakció

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C_{max} - és C_{min} -értékek ^b átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANALEPTIKUMOK		
Modafinil	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007	A Sovaldi és a modafinil egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir koncentrációját, amely a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
ANTIARRITMIÁS SZEREK		
Amiodaron	Az interakciót nem vizsgálták.	Csak akkor alkalmazza, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek a Sovaldi + másik DAA-val történő együttes alkalmazása esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.
ANTIKOAGULÁNSOK		
K-vitamin antagonisták	A gyógyszer-kölcsönhatásokat nem vizsgálták.	Az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin antagonistá esetében. Erre a Sovaldi kezelés alatt bekövetkező májfunkció változás miatt van szükség.
ANTIKNVULZÁNSOK		
Karbamazepin Fenobarbitál Fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007	A Solvaldi és a bélben erős P-gp induktorként viselkedő karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Oxkarbazepin	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007	A Sovaldi és az oxkarbazepin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir koncentrációját, amely a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Rifampicin ^f (600 mg egyszeri adag)	Szofoszbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C_{min} (NA)	A Solvaldi és a bélben erős P-gp induktorként viselkedő rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
ANTIMIKOBAKTERIÁLIS SZEREK		
Rifabutin Rifapentin	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007	A Solvaldi és a bélben erős P-gp induktorként viselkedő rifabutin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A Sovaldi és a rifapentin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir koncentrációját, amely a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^b átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Lyukaslevelű orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007	A Sovaldi és az erős intestinalis P-gp induktor lyukaslevelű orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HCV ANTIVIRÁLIS SZEREK: HCV PROTEÁZ INHIBITOROK		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↑ Szofoszbuvir (TPV) ↔ Szofoszbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV vagy BOC)	A Sovaldi boceprevirrel vagy telaprevirrel együtt történő alkalmazására vonatkozóan gyógyszer-gyógyszer interakciós adatok nem állnak rendelkezésre.
NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK		
Metadon ^f (metadon fenntartó kezelés [30-130 mg/nap])	<p><i>R-metadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-metadon</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NA)</p>	Amennyiben a szofoszbuvirt és a metadont egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a metadon adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^b átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin ^e (600 mg egyszeri adag)	<p><i>Ciklosporin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA)</p> <p><i>Szofoszbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)</p>	Amennyiben a szofoszbuvirt és a ciklosporint egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a ciklosporin adagjának módosítása nem szükséges.
Takrolimusz ^e (5 mg egyszeri adag)	<p><i>Takrolimusz</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA)</p> <p><i>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)</p>	Amennyiben a szofoszbuvirt és a takrolimuszt egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a takrolimusz adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^b átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: REVERZ TRANZSKRIPTÁZ GÁTLÓK		
Efavirenz ^f (napi egyszer 600 mg) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Amennyiben a szofoszbuvirt és az efavirenzt egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve az efavirenz adagjának módosítása nem szükséges.
Emtricitabin ^f (napi egyszer 200 mg) ^d	<p><i>Emtricitabin</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Amennyiben a szofoszbuvirt és az emtricitabint egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve az emtricitabin adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^b átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Tenofovir-dizoproxil-fumarát (napi egyszer 300 mg) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Amennyiben a szofoszbuvirt és a tenofovir-dizoproxil-fumarátot egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
Rilpivirin ^f (napi egyszer 25 mg)	<p><i>Rilpivirin</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Szofoszbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)</p>	Amennyiben a szofoszbuvirt és a rilpivirint egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a rilpivirin adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C_{max} - és C_{min} -értékek ^b átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: HIV PROTEÁZ GÁTLÓK		
Ritonavirral felerősített darunavir ^f (napi egyszer 800/100 mg)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Szofoszbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)</p>	Amennyiben a szofoszbuvirt és a darunavirt (ritonavirral felerősített) egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a darunavir adagjának módosítása nem szükséges.
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: INTEGRÁZ GÁTLÓK		
Raltegravir ^f (napi kétszer 400 mg)	<p><i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Szofoszbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)</p>	Amennyiben a szofoszbuvirt és a raltegravirt egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a raltegravir adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C_{max} - és C_{min} -értékek ^b átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Norgesztimát/ etinilösztadiol	<p><i>Norgesztromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgesztrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Etinilösztadiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)</p>	Amennyiben a szofoszbuvirt és a norgesztimátot/etinilösztadiolt egyidejűleg alkalmazzák, akkor a norgesztimát/etinilösztadiol adagjának módosítása nem szükséges.

NA = nincs adat/nem értelmezhető

- A szofoszbuvirral vagy anélkül egyidejűleg alkalmazott gyógyszer farmakokinetikájának átlagos aránya (90% CI), és a szofoszbuvir illetve a GS-331007 átlagos aránya az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerrel, illetve anélkül. Nincs hatás = 1,00
- Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték
- Az összehasonlítás korábbi kontrolladatokon alapul
- Atripla formájában alkalmazva
- Biológiai egyenértékűségi határ: 80%-125%
- Egyenértékűségi határ: 70%-143%

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Amennyiben a Sovaldi-t ribavirinnel vagy peginterferon alfával/ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, rendkívül ügyelni kell a terhesség megelőzésére a nőbetegeknél, illetve a férfibetegek nőpartnereinél. A ribavirinnek kitett összes állatfaj esetében jelentős teratogén és/vagy embriocid hatást igazoltak (lásd 4.4 pont). Fogamzóképes korban lévő nőknek vagy férfi partnereiknek a hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, illetve a kezelés végét követően, a ribavirin Alkalmazási előírásában javasolt időtartamig. További információért lásd a ribavirin Alkalmazási előírását.

Terhesség

A szofoszbuvir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre, illetve korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében. Patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg a magzati fejlődésre gyakorolt hatásokat a legmagasabb vizsgált adagok mellett. Ugyanakkor patkányoknál nem lehetett teljes mértékben megbecsülni a

szofoszbuvir esetében az ajánlott klinikai adag melletti humán expozícióhoz viszonyított expozíciós tűrőhatárt (lásd 5.3 pont).

A Sovaldi alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Ugyanakkor amennyiben a ribavirint szofoszbuvirral együtt alkalmazzák, a ribavirin terhesség alatti alkalmazására vonatkozó ellenjavallatok vonatkoznak a betegre (lásd még a ribavirin Alkalmazási előírását).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szofoszbuvir és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a metabolitok kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért a Sovaldi alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A Sovaldi termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazoltak káros hatásokat a termékenység tekintetében.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Sovaldi közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy fáradtságot, valamint figyelemzavart, szédülést és homályos látást jelentettek a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban végzett szofoszbuvir-kezelés során (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ribavirinnel vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban végzett szofoszbuvir-kezelés során a leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások megfeleltek a ribavirinnel és peginterferon alfával végzett kezelés során várt biztonságossági profilnak, anélkül, hogy a várt gyógyszer mellékhatások gyakorisága vagy súlyossága növekedett volna.

A mellékhatások értékelése öt III. fázisú (kontrollos és nem kontrollos) klinikai vizsgálat összesített adatain alapul.

Azon betegek hányada, akik mellékhatás miatt véglegesen megszakították a kezelést, 1,4% volt a placebót szedő betegek között, 0,5% azoknál, akik szofoszbuvir + ribavirin kombinációt kaptak 12 héten át, 0% abban a betegcsoportban, akik szofoszbuvirt + ribavirint kaptak 16 héten át, 11,1% azoknál, akik peginterferon alfa + ribavirin kombinációt kaptak 24 héten át, illetve 2,4% azoknál a betegeknél, akik szofoszbuvir + peginterferon alfa + ribavirin kombinációt kaptak 12 héten át.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Sovaldi-t főként ribavirinnel kombinációban – peginterferon alfával együtt vagy anélkül adva – vizsgálták. Így alkalmazva nem észleltek a szofoszbuvirra specifikus gyógyszer mellékhatást. A szofoszbuvirral és ribavirinnel vagy szofoszbuvirral, ribavirinnel és peginterferon alfával kezelt betegeknél leggyakrabban fellépő gyógyszer mellékhatások a fáradtság, fejfájás, hányinger és insomniák voltak.

A ribavirinnel, illetve a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban alkalmazott szofoszbuvir-kezelés során az alábbi gyógyszer mellékhatásokat észlelték (4. táblázat). A mellékhatások az alábbiakban kerültek felsorolásra szervrendszerek és gyakoriság szerint. A

gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), illetve nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

4. táblázat: A ribavirinnel vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott szofoszbuvir alkalmazása mellett észlelt gyógyszer mellékhatások

Gyakoriság	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>		
Gyakori	nasopharyngitis	
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Nagyon gyakori	csökkent hemoglobinszint	anaemia, neutropenia, csökkent limfocitaszám, csökkent trombocitaszám
Gyakori	anaemia	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>		
Nagyon gyakori		csökkent étvágy
Gyakori		fogyás
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>		
Nagyon gyakori	insomnia	insomnia
Gyakori	depresszió	depresszió, szorongás, nyugtalanság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Nagyon gyakori	fejfájás	szédülés, fejfájás
Gyakori	figyelemzavar	migrén, memóriaromlás, figyelemzavar
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek:</i>		
Gyakori		homályos látás
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:</i>		
Nagyon gyakori		dyspnoe, köhögés
Gyakori	dyspnoe, effort dyspnoe, köhögés	effort dyspnoe
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Nagyon gyakori	hányinger	hasmenés, hányinger, hányás
Gyakori	hasi diszkomfort, székrekedés, dyspepsia	székrekedés, szájszárazság, gastro-oesophagealis reflux
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>		
Nagyon gyakori	emelkedett bilirubinszint a vérben	emelkedett bilirubinszint a vérben
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		
Nagyon gyakori		kiütés, viszketés
Gyakori	alopecia, száraz bőr, viszketés	alopecia, száraz bőr
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>		
Nagyon gyakori		arthralgia, myalgia
Gyakori	arthralgia, hátfájás, izomspazmus, myalgia	hátfájás, izomspazmus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>		
Nagyon gyakori	fáradtság, ingerlékenység	hidegrázás, fáradtság, influenzaszerű betegség, ingerlékenység, fájdalom, láz
Gyakori	láz, asthenia	mellkasi fájdalom, asthenia

a. SOF = szofoszbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa.

Egyéb speciális populáció(k)

Egyidejű HIV/HCV fertőzés

A szofoszbuvir és ribavirin biztonságossági profilja egyidejű HCV/HIV-fertőzésben szenvedő betegek esetében hasonló volt, mint a III. fázisú klinikai vizsgálatok során szofoszbuvirral és ribavirinnel kezelt, csak HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont).

Májtranszplantációra váró betegek

A szofoszbuvir és ribavirin biztonságossági profilja májtranszplantáció előtt álló HCV-fertőzött betegek esetében hasonló volt, mint a III. fázisú klinikai vizsgálatok során szofoszbuvirral és ribavirinnel kezelt betegeknél (lásd 5.1 pont).

Májtranszplantált betegek

A szofoszbuvir és ribavirin biztonságossági profilja krónikus hepatitis C-ben szenvedő májtranszplantált betegeknél hasonló volt, mint a III. fázisú klinikai vizsgálatok során szofoszbuvirral és ribavirinnel kezelt betegeknél (lásd 5.1 pont). A 0126-os vizsgálatban a kezelés alatt nagyon gyakori volt a hemoglobinszint csökkenése, a betegek 32,5%-ánál (13/40 beteg) fordult elő a hemoglobinszint 10 g/dl alá csökkenése, közülük egy betegnél 8,5 g/dl alatti érték is előfordult. Nyolc beteg (20%) kapott epoetint és/vagy vérkészítményt. Nemkívánatos események miatt 5 betegnél (12,5%) hagyták abba, módosították vagy szakították meg a vizsgálati készítmények alkalmazását.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Szívritmuszavarok

A súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg a szofoszbuvir és valamely más DAA (pl. daklatasvir, szimeprevir és ledipasvir) kombinációban történő alkalmazásakor, ha azt amiodaronnal és/vagy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszerrel együttesen kapta a beteg (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A szofoszbuvir legnagyobb dokumentált adagja egy egyszeri, 1200 mg-os szupraterápiás adag volt, amit 59 egészséges önkéntesnél alkalmaztak. Ebben a vizsgálatban nem figyeltek meg kellemetlen hatást ennél a dózisszintnél, míg a mellékhatások hasonló gyakorisággal és súlyossággal fordultak elő, mint a placebóval, illetve a 400 mg szofoszbuvirral kezelt csoportokban. A nagyobb adagok hatásai nem ismereteseek.

A Sovaldi túlادagolásának nincsen specifikus ellenszere. Ha túlادagolás történik, akkor a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló jeleket. A Sovaldi túlادagolásának kezelése általános, tüneti intézkedésekből áll, beleértve az élettani paraméterek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Hemodialízissel az elsődleges keringő metabolit, a GS-331007 hatékonyan eltávolítható (53%-os extrakciós arányszám). Egy 4 órás hemodialízis kezelés során az alkalmazott adag 18%-át távolították el.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Közvetlenül vírusra ható szerek; ATC kód: J05AX15

Hatásmechanizmus

A szofoszbuvir a vírus replikációjához elengedhetetlen HCV NS5B RNS-függő RNS-polimerázának pán-genotípusos inhibitora. A szofoszbuvir egy nukleotid *prodrug*, amely intracelluláris metabolizmuson megy keresztül. Ennek során farmakológiailag aktív uridin-analóg-trifoszfát (GS-461203) képződik, amelyet az NS5B-polimeráza képes a HCV RNS-be beépíteni, és ezután láncterminátorként viselkedik. Egy biokémiai tesztben a GS-461203 0,7 és 2,6 μM közötti 50%-os gátló koncentrációs (IC_{50}) értékkel gátolta az 1b, 2a, 3a és 4a genotípusú HCV-ből származó rekombináns NS5B aktivitását. A GS-461203 (a szofoszbuvir aktív metabolitja) nem gátolja a humán DNS- és RNS-polimerázokat, továbbá a mitokondriális RNS-polimerázokat sem.

Antivirális hatás

HCV-replikon tesztben a szofoszbuvir hatásos koncentrációértékei (EC_{50}) a teljes hosszúságú, 1a, 1b, 2a, 3a és 4a genotípusból származó replikonok esetében rendre 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 és 0,04 μM voltak, a 2b, 5a, vagy 6a genotípusból származó NS5B-t kódoló kiméra 1b replikonok esetében pedig 0,014 és 0,15 μM között voltak a szofoszbuvir EC_{50} -értékei. A klinikai izolátumokból származó NS5B szekvenciákat kódoló kiméra replikonok ellen a szofoszbuvir átlagos EC_{50} -értéke (\pm SD) $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$ volt az 1a genotípus ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$ az 1b genotípus ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ a 2-es genotípus ($n = 15$) és $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ a 3a genotípus ($n = 106$) esetén. Ezekben a vizsgálatokban a szofoszbuvir *in vitro* antivirális aktivitása a kevésbé gyakori 4-es, 5-ös és 6-os genotípusokkal szemben hasonló volt az 1-es, 2-es és 3-as genotípusúkkal szemben megfigyelthez.

40%-os humán szérum jelenléte nem volt hatással a szofoszbuvir anti-HCV aktivitására.

Rezisztencia

Sejtkultúrában

A szofoszbuvirral szemben csökkent érzékenységgű HCV replikonokat szelektáltak sejtkultúrában, többféle genotípusra, köztük az 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a és 6a genotípusokra. A szofoszbuvirral szembeni csökkent érzékenység mindegyik vizsgált replikon genotípus esetében az NS5B primer S282T szubsztitúciójával társult. Az S282T szubsztitúció irányított mutagenézise a 8 genotípusból származó replikonok esetében a szofoszbuvirral szembeni érzékenység 2-18-szoros csökkenését eredményezte, és 89-99%-kal csökkentette a replikációs víruskapacitást a megfelelő vad típushoz viszonyítva. Biokémiai tesztekben az S282T szubsztitúciót expresszáló 1b, 2a, 3a és 4a genotípusból származó rekombináns NS5B-polimeráz a megfelelő vad típusokhoz viszonyítva csökkent érzékenységet mutatott a GS-461203-mal szemben.

Klinikai vizsgálatokban

A III. fázisú vizsgálatok során szofoszbuvir-kezelésben részesült 991 beteg adatait tartalmazó összevont elemzésben 226 beteg volt alkalmas rezisztenciaelemzésre virológiai válasz hiánya vagy a vizsgálati készítmény alkalmazásának idő előtti felfüggesztése, valamint 1000 NE/ml-t meghaladó HCV RNS-érték miatt. A kiindulás utáni NS5B-szekvenciák a 226 beteg közül 225-nél álltak rendelkezésre, és ebből mélyszekvenálási adatok (a módszer küszöbértéke 1% volt) 221 betegnél voltak elérhetők. Mélyszekvenálással vagy populációs szekvenálással nem észlelték a szofoszbuvirral szembeni rezisztenciával járó S282T szubsztitúciót egyetlen fenti beteg esetében sem. Az NS5B-t érintő S282T-szubsztitúciót egyetlen vizsgálati alanynál mutatták ki, aki egy II. fázisú vizsgálat során Sovaldi-monoterápiában részesült. Ez a vizsgálati alany 1%-nál kevesebb HCV S282T-t hordozott a kiinduláskor, és a kezelés után 4 héttel S282T alakult ki nála (> 99%), ami 13,5-szeres változást eredményezett a szofoszbuvir EC_{50} -értékében, és csökkentette a vírusreplikáció kapacitását. Az S282T-szubsztitúció a következő 8 hét folyamán visszaállt vad típusúra, és a kezelés után 12 héttel elvégzett mélyszekvenálással már nem volt kimutatható.

A III. fázisú klinikai vizsgálatok során a kezelés után relapszust mutató, 3-as genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő több vizsgálati alany mintáiban két NS5B szubsztitúciót, az L159F-et és a V321A-t mutatták ki. A betegek ilyen szubsztitúciót hordozó izolátumaiban nem észlelték a szofoszbuvirral és a ribavirinnel szembeni fenotípusos érzékenység megváltozását. Ezenkívül, egy részleges terápiás választ mutató, transzplantáció előtt álló vizsgálati alany esetében S282R és L320F szubsztitúciókat mutattak ki mélyszekvenálással a kezelés során. Ezen eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

A HCV kiindulási polimorfizmusának hatása a kezelés kimenetelére

Populációs szekvenálás segítségével 1292 beteg esetében határozták meg a kiindulási NS5B szekvenciákat a III. fázisú vizsgálatok során, és az S282T szubsztitúciót nem észlelték egyetlen olyan beteg esetében sem, akinél rendelkezésre állt a kiindulási szekvencia. Egy elemzésben, amely a kiindulási polimorfizmusnak a kezelés kimenetelére gyakorolt hatását vizsgálta, nem találtak statisztikailag szignifikáns összefüggést a bármelyik HCV NS5B változat kiinduláskori jelenléte és a kezelés kimenetele között.

Keresztrezisztencia

Azon HCV-replikonok, amelyek a szofoszbuvirral szembeni rezisztenciával járó S282T szubsztitúciót expresszálták, teljes mértékben érzékenyek voltak az anti-HCV szerek egyéb osztályainak képviselőire. A szofoszbuvir aktivitása fennmaradt az NS5B L159F és L320F szubsztitúcióival szemben, amelyek egyéb nukleozid inhibitorokkal szembeni rezisztenciával járnak. A szofoszbuvir teljes mértékben aktív volt a különböző hatásmechanizmussal rendelkező, közvetlen hatású vírusellenes szerekkel, úgymint az NS5B nem nukleozid típusú gátlószereivel, NS3 proteáz gátlókkal és NS5A gátlókkal szembeni rezisztenciával járó szubsztitúciókkal szemben is.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szofoszbuvir hatásosságát öt, III. fázisú, összesen 1568 beteg részvételével zajló, 1-6-os genotípussal rendelkező vírus által okozott krónikus hepatitis C esetén vizsgálták. Egy vizsgálatot az 1-es, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú krónikus hepatitis C-ben szenvedő, korábban kezelésben nem részesült betegekkel, és a kezelést peginterferon alfa 2a-val és ribavirinnel kombinációban végezték, míg a másik négy vizsgálatot a 2-es vagy 3-as genotípusú krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegekkel ribavirin-kezeléssel kombinációban végezték, ebből az egyik vizsgálat esetén a betegek korábban nem részesültek kezelésben, a másikban interferon-intoleranciájuk volt, alkalmatlanok voltak interferon-kezelésre vagy elutasították az interferon-kezelést, a harmadikban a betegek korábban már kaptak interferon alapú terápiát, a negyedikben pedig valamennyi vizsgálati alany részt vett, függetlenül a korábbi kezeléseitől, és hogy kaphatott-e interferon-kezelést. E vizsgálatok betegeinek kompenzált májbetegségük volt, beleértve a cirrhosist is. A szofoszbuvirt napi egyszeri 400 mg-os adagban alkalmazták. A ribavirin adagja testtömegtől függően napi 1000-1200 mg volt, két adagra osztva, míg a peginterferon alfa 2a adagja – amennyiben szükséges – heti 180 µg volt. A kezelés időtartama mindegyik vizsgálat esetében állandó volt, és nem befolyásolta a betegek HCV RNS-szintje (nem válasz alapú algoritmus).

A klinikai vizsgálatok során a plazma HCV RNS-szintjét a High Pure Systemhez való COBAS TaqMan HCV módszerrel (2.0-ás változat) mérték. A vizsgálat alsó méréshatára (lower limit of quantification, LLOQ) 25 NE/ml volt. A HCV gyógyulási arány meghatározásához alkalmazott elsődleges végpont minden vizsgálat esetében a tartós virológiai válasz (sustained virologic response, SVR) volt, amely a meghatározás szerint az LLOQ alatti HCV RNS-szintet jelentett, a kezelés befejezése után 12 héttel vizsgálva (SVR12).

Klinikai vizsgálatok az 1-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegekkel

Korábban kezelésben nem részesült betegek – NEUTRINO (110-es vizsgálat)

A NEUTRINO egy nyílt, egykaros vizsgálat volt, amely a peginterferon alfa 2a-val és ribavirinnel kombinációban, 12 héten keresztül alkalmazott szofoszbuvir-kezelést vizsgálta, korábban kezelésben nem részesült olyan betegeknél, akik 1-es, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedtek.

A kezelt betegek (n = 327) medián életkora 54 év (tartomány: 19-70) volt; a betegek 64%-a volt férfi; 79%-a fehér bőrű; 17%-a fekete bőrű; 14%-uk volt hispán vagy latinó; az átlagos testtömegindex 29 kg/m² (tartomány: 18-56 kg/m²) volt; a betegek 78%-ának volt a kiindulási HCV RNS-szintje magasabb mint 6 log₁₀ NE/ml; 17%-uknak volt cirrhosisa; 89%-uknak volt 1-es genotípusú HCV-je, míg 11%uknak volt 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-je. Az 5. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + peginterferon alfa + ribavirin kezelési csoport válaszarányait.

5. táblázat: A NEUTRINO vizsgálat válaszarányai

	SOF+PEG+RBV 12 hét (n = 327)
Összesített SVR12	91% (296/327)
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknél	
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/327
Relapszus ^a	9% (28/326)
Egyéb ^b	1% (3/327)

a. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés közbeni utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR12-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiányának kritériumait (pl. utánkövetés során lemorzsolódtak).

Az egyes kiválasztott alcsoportok válaszarányai a 6. táblázatban láthatók.

6. táblázat: A NEUTRINO vizsgálat SVR12 arányai egyes kiválasztott alcsoportokban

	SOF+PEG+RBV 12 hét (n = 327)
Genotípus	
1-es genotípus	90% (262/292)
4-es, 5-ös vagy 6-os genotípus	97% (34/35)
Cirrhosis	
Nem	93% (253/273)
Igen	80% (43/54)
Rassz	
Fekete	87% (47/54)
Nem fekete	91% (249/273)

Az SVR12 arányok hasonlóan magasak voltak azon betegeknél, akik a kiinduláskor IL28B C/C alléllal [94/95 (99%)], illetve nem C/C (C/T vagy T/T) alléllal [202/232 (87%)] rendelkeztek.

Huszonnyolc, 4-es genotípusú HCV-vel fertőzött beteg közül 27-nél sikerült SVR12-t elérni. A vizsgálatban egyetlen 5-ös genotípusú HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyról és mind a hat 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyról sikerült SVR12-t elérni.

Klinikai vizsgálatok 2-es és 3-as genotípusú krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél

Korábban kezelésben nem részesült felnőttek – FISSION (1231-es vizsgálat)

A FISSION egy randomizált, nyílt, aktív kontrollos vizsgálat volt, amely a szofoszbuvirral és ribavirinnel végzett 12 hetes kezelést értékelt a peginterferon alfa 2a-val és ribavirinnel végzett 24 hetes kezeléshez képest, 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő, korábban kezelésben nem részesült betegeknél. A ribavirin adagot szofoszbuvir + ribavirin karon testtömegtől függően 1000-1200 mg/napban határozták meg, míg peginterferon alfa 2a + ribavirin karon a testtömegtől függetlenül az adag 800 mg/nap volt. A betegeket 1:1 arányban randomizálták és a cirrhosis (jelenléte, illetve hiánya), HCV genotípus (2-es illetve 3-as) és a kiindulási HCV RNS-szint (< 6 log₁₀ NE/ml, illetve ≥ 6 log₁₀ NE/ml) alapján rétegezték. A 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-vel rendelkező betegeket hozzávetőlegesen 1:3 arányban vonták be.

A kezelt betegek (n = 499) medián életkora 50 év (tartomány: 19-77) volt; a betegek 66%-a volt férfi; 87%-a fehér bőrű; 3%-a fekete bőrű; 14%-uk volt hispán vagy latinó; az átlagos testtömegindex 28 kg/m² (tartomány: 17-52 kg/m²) volt; a betegek 57%-ának volt a kiindulási HCV RNS-szintje magasabb mint 6 log₁₀ NE/ml; 20%-uknak volt cirrhosisa; 72%-uknak volt 3-as genotípusú HCV-je.

Az 7. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + ribavirin, illetve a peginterferon alfa + ribavirin kezelési csoportok válaszarányait.

7. táblázat: A FISSION vizsgálat válaszarányai

	SOF+RBV 12 hét (n = 256)^a	PEG+RBV 24 hét (n = 243)
Összesített SVR12	67% (171/256)	67% (162/243)
2-es genotípus	95% (69/73)	78% (52/67)
3-as genotípus	56% (102/183)	63% (110/176)
Eredmény az SVR12 nélküli betegekénél		
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Relapszus ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Egyéb ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. A hatásossági elemzésbe 3, rekombináns 2/1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteget vontak be.

b. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés közbeni utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

c. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR12-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiányának kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

A összesített SVR12 arányok különbsége a szofoszbuvir + ribavirin, illetve a peginterferon alfa + ribavirin kezelési csoportok között 0,3% volt (95%-os konfidencia intervallum: -7,5%-8,0%) és a vizsgálat megfelelt az előre meghatározott non-inferioritási kritériumnak.

A kiinduláskor cirrhosisban szenvedő betegek HCV-genotípus szerinti válaszarányai a 8. táblázatban láthatóak.

8. táblázat: A FISSION vizsgálat során az SVR12 aránya cirrhosis és genotípus szerint

	2-es genotípus		3-as genotípus	
	SOF+RBV 12 hét (n = 73)^a	PEG+RBV 24 hét (n = 67)	SOF+RBV 12 hét (n = 183)	PEG+RBV 24 hét (n = 176)
Cirrhosis				
Nem	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Igen	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. A hatásossági elemzésbe 3, rekombináns 2/1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteget vontak be.

Az interferont nem toleráló, a kezelésre alkalmatlan vagy a kezelést elutasító betegek – POSITRON (107-es vizsgálat)

A POSITRON egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyben a 12 hetes sobosfuvir + ribavirin (n = 207) kezelést hasonlították össze a placebóval (n = 71) olyan betegek esetében, akik az interferont nem tolerálták, illetve alkalmatlanok voltak a kezelésre vagy elutasították azt. A betegeket 3:1 arányban randomizálták és a cirrhosis vonatkozásában rétegezték (jelenléte, illetve hiánya).

A kezelt betegek (n = 278) medián életkora 54 év (tartomány: 21-75) volt; a betegek 54%-a volt férfi; 91%-a fehér bőrű; 5%-a fekete bőrű; 11%-uk volt hispán vagy latinó; az átlagos testtömegindex 28 kg/m² (tartomány: 18-53 kg/m²) volt; a betegek 70%-ának volt a kiindulási HCV RNS-szintje magasabb mint 6 log₁₀ NE/ml; 16%-uknak volt cirrhosisa; 49%-uknak volt 3-as genotípusú HCV-je. Kilenc százalék volt azon betegek hányada, akik az interferont nem tolerálták, 44%, akik alkalmatlanok voltak a kezelésre, és 47%, akik elutasították a kezelést. A betegek többsége korábban nem kapott kezelést a HCV-re (81,3%). Az 9. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + ribavirin és placebo kezelési csoportok válaszarányait.

9. táblázat: A POSITRON vizsgálat válaszarányai

	SOF+RBV 12 hét (n = 207)	Placebo 12 hét (n = 71)
Összesített SVR12	78% (161/207)	0/71
2-es genotípus	93% (101/109)	0/34
3-as genotípus	61% (60/98)	0/37
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknel		
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/207	97% (69/71)
Relapszus ^a	20% (42/205)	0/0
Egyéb ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés közbeni utolsó értékelés során a HCV RNS-szint <LLOQ volt.

b. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR12-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

A szofoszbuvir + ribavirin kezelési csoportban az SVR12 aránya statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a placebohoz képest ($p < 0,001$).

A 10. táblázat mutatja be a genotípus szerint alcsoportelemzést a cirrhosis és interferon-besorolás vonatkozásában.

10. táblázat: A POZITRON vizsgálat genotípus szerinti SVR12 arányai egyes kiválasztott alcsoportok vonatkozásában

	SOF+RBV 12 hét	
	2-es genotípus (n = 109)	3-as genotípus (n = 98)
Cirrhosis		
Nem	92% (85/92)	68% (57/84)
Igen	94% (16/17)	21% (3/14)
Interferon-besorolás		
Alkalmatlan	88% (36/41)	70% (33/47)
Intoleráns	100% (9/9)	50% (4/8)
Elutasítja a kezelést	95% (56/59)	53% (23/43)

Korábban kezelt felnőttek – FUSION (108-as vizsgálat)

A FUSION egy randomizált, kettős vak vizsgálat volt, amely 12 vagy 16 hétes szofoszbuvir + ribavirin kezelést értékelt olyan betegeknel, akik nem értek el SVR-t a korábbi interferon alapú kezelés során (relapszálók és nonreszponderek). A betegeteket 1:1 arányban randomizálták és a cirrhosis (jelenléte, illetve hiánya), valamint HCV genotípus (2-es, illetve 3-as) vonatkozásában rétegezték.

A kezelt betegek (n = 201) medián életkora 56 év (tartomány: 24-70) volt; a betegek 70%-a volt férfi; 87%-a fehér bőrű; 3%-a fekete bőrű; 9%-uk volt hispán vagy latinó; az átlagos testtömegindex 29 kg/m² (tartomány: 19-44 kg/m²) volt; a betegek 73%-ának volt a kiindulási HCV RNS-szintje magasabb mint 6 log₁₀ NE/ml; 34%-uknak volt cirrhosisa; 63%-uknak volt 3-as genotípusú HCV-je és korábban 75%-uknak volt korábban relapszusa. A 11. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + ribavirin kezelési csoportok válaszarányait 12, illetve 16 hét vonatkozásában.

11. táblázat: A FUSION vizsgálat válaszarányai

	SOF+RBV 12 hét (n = 103)^a	SOF+RBV 16 hét (n = 98)^a
Összesített SVR12	50% (51/103)	71% (70/98)
2-es genotípus	82% (32/39)	89% (31/35)
3-as genotípus	30% (19/64)	62% (39/63)
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknel		
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/103	0/98
Relapszus ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Egyéb ^c	3% (3/103)	0/98

a. A hatásossági elemzésbe 6, rekombináns 2/1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteget vontak be.

b. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés közbeni utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

c. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR12-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

A 12. táblázat mutatja be a cirrhosis és a korábbi HCV elleni kezelés szerinti alcsoportelemzést.

12. táblázat: A FUSION vizsgálat genotípus szerinti SVR12 arányai egyes kiválasztott alcsoportok vonatkozásában

	2-es genotípus		3-as genotípus	
	SOF+RBV 12 hét (n = 39)	SOF+RBV 16 hét (n = 35)	SOF+RBV 12 hét (n = 64)	SOF+RBV 16 hét (n = 63)
Cirrhosis				
Nem	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Igen	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Válasz a korábbi HCV elleni kezelésre				
Relapszáló	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Nonreszponder	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Korábban nem kezelt és korábban kezelt felnőttek – VALENCE (133-as vizsgálat)

A VALENCE egy III. fázisú vizsgálat volt, melynek során a testtömeg alapján adagolt ribavirinnel kombinációban alkalmazott szofoszbuvirt értékelték 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-fertőzés kezelésében olyan betegeknel, akiket korábban még nem kezelték, illetve akik nem értek el SVR-t a korábbi interferon alapú kezelés során, beleértve a kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeket is. A vizsgálatot a szofoszbuvir és ribavirin placebóval szembeni 12 héten át tartó közvetlen összehasonlítására tervezték. A keletkezett adatok alapján azonban a vizsgálat vak jellegét megszüntették, és az összes 2-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteg továbbra is 12 héten át kapta a szofoszbuvirt és a ribavirint, míg a 3-as genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek kezelését meghosszabbították 24 hétre. A módosítás időpontjában tizenegy, 3-as genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteg már befejezte a szofoszbuvirral és ribavirinnel végzett 12 hetes kezelést.

A kezelt betegek (n = 419) medián életkora 51 év (tartomány: 19-74) volt; a betegek 60%-a volt férfi; a medián testtömegindex 25 kg/m² (tartomány: 17-44 kg/m²) volt; az átlagos kiindulási HCV RNS-szint 6,4 log₁₀ NE/ml volt; 21%-uknak volt cirrhosisa; 78%-uknak volt 3-as genotípusú HCV-je és 65%-uknak volt korábban relapszusa. A 13. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + ribavirin kezelési csoportok válaszarányait 12, illetve 24 hét vonatkozásában.

A placebót kapó betegek nem kerültek be a táblázatokban, mivel egyikük sem ért el SVR12-t.

13. táblázat: A VALENCE vizsgálat válaszarányai

	2-es genotípus SOF+RBV 12 hét (n = 73)	3-as genotípus SOF+RBV 12 hét (n = 11)	3-as genotípus SOF+RBV 24 hét (n = 250)
Összesített SVR12	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknél			
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Relapszus ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Egyéb ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés közbeni utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR12-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

A 14. táblázat mutatja be a genotípus szerinti alcsoportelemzést a cirrhosis és a korábbi HCV elleni kezelés vonatkozásában.

14. táblázat: A VALENCE vizsgálat SVR12 arányai egyes genotípus szerint kiválasztott alcsoportok vonatkozásában

	2-es genotípus SOF+RBV 12 hét (n = 73)	3-as genotípus SOF+RBV 24 hét (n = 250)
Korábban nem kezelt	97% (31/32)	93% (98/105)
Nem cirrhoticus	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirrhoticus	100% (2/2)	92% (12/13)
Korábban már kezelt	90% (37/41)	77% (112/145)
Non-cirrhotic	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirrhoticus	88% (7/8)	60% (27/45)

SVR12-SVR24 konkordancia

A ribavirinnel vagy ribavirinnel és pegilált interferonnal kombinációban alkalmazott szofoszbuvir kezelés után az SVR12 és SVR24 (SVR 24 héttel a kezelés vége után) közötti konkordancia 99%-os pozitív prediktív értéket és 99%-os negatív prediktív értéket mutat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság speciális populációkban

Egyidejű HCV/HIV fertőzésben szenvedő betegek – PHOTON-1 (123-as vizsgálat)

A szofoszbuvirt egy olyan nyílt klinikai vizsgálatban tanulmányozták, amely a 12, vagy 24 hétig tartó szofoszbuvir + ribavirin kezelés biztonságosságát és hatásosságát értékelte, 1-es, 2-es vagy 3-as genotípusú krónikus hepatitis C-ben és HIV-1 koinfekcióban szenvedő betegeknél. A 2-es és 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyok vagy korábban még nem kezelt vagy korábban már kezelt betegek voltak, míg az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyok korábban még nem részesültek kezelésben. A kezelés időtartama a 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött, kezelésben korábban nem részesült vizsgálati alanyok esetében 12 hét, míg a 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött, korábban már kezelt, valamint az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyok esetében 24 hét volt. A betegek 400 mg szofoszbuvirt és testtömeghez igazított (< 75 kg-os testtömegű betegek esetében 1000 mg, illetve ≥ 75 kg-os betegek esetében 1200 mg) ribavirint kaptak. A betegek vagy nem kaptak antiretrovirális terápiát > 500 sejt/mm³ CD4+ sejtszám mellett, vagy virológiailag szupprimált HIV-1-ük volt > 200 sejt/mm³ CD4+ sejtszám mellett. 31 betegnél időközi elemzést végeztek a kezelés után 4. hétig gyűjtött adatokkal. A vizsgálatba bevonás időpontjában a betegek 95%-a antivirális terápiában részesült. Előzetes SVR12 adatok 210 betegre vonatkozóan állnak rendelkezésre.

A 15. táblázat mutatja be a válaszarányokat genotípus és a korábbi HCV elleni kezelés szerint.

15. táblázat: A PHOTON-1 vizsgálat válaszarányai

	2/3-as genotípusú, korábban nem kezelt betegek SOF+RBV 12 hét (n = 68)	2/3-as genotípusú, korábban már kezelt betegek SOF+RBV 24 hét (n = 28)	1-es genotípusú, korábban nem kezelt betegek SOF+RBV 24 hét (n = 114)
Összesített SVR12	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Eredmény az SVR12 nélküli betegeknél			
Kezelés közbeni virologiai válasz hiánya	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Relapszus ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Egyéb ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés közbeni utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR12-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

A 16. táblázat mutatja be a genotípus szerinti alcsoportelemzést a cirrhosis vonatkozásában.

16. táblázat: A PHOTON-1 vizsgálat SVR12 arányai egyes genotípus szerint kiválasztott alcsoportok vonatkozásában

	2-es genotípusú HCV		3-as genotípusú HCV	
	SOF+RBV 12 hét TN (n = 26)	SOF+RBV 24 hét TE (n = 15)	SOF+RBV 12 hét TN (n = 42)	SOF+RBV 24 hét TE (n = 13)
Összesített	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Nincs cirrhosis	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Cirrhosis	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN = korábban nem kezelt (*treatment-naïve*); TE = korábban már kezelt (*treatment-experienced*).

Májtranszplantációra váró betegek – 2025-ös vizsgálat

A szofoszbuvirt májtranszplantáció előtt álló, HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél, egy nyílt klinikai vizsgálat során tanulmányozták a transzplantáció előtt alkalmazott szofoszbuvir és a ribavirin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére olyan szempontból, hogy megakadályozza-e a poszttranszplantációs HCV-reinfekciót. A vizsgálat elsődleges végpontja a poszttranszplantációs virológiai válasz volt (pTVR, HCV RNS < LLOQ a transzplantáció után 12 héttel). A HCV-fertőzésben, a genotípustól függetlenül és hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvedő, a MILAN kritériumoknak megfelelő betegek napi 400 mg szofoszbuvir és 1000-1200 mg ribavirint kaptak legfeljebb 24 hétig – amit később 48 hétre módosítottak – vagy a májtranszplantációig, amelyik előbb bekövetkezett. 61 olyan beteggel, akik szofoszbuvirt és ribavirint kaptak, időközi elemzést végeztek; a betegek többségének 1-es genotípusú HCV-je volt, a CPT-skála alapján 44 beteg az A osztályba, 17 beteg pedig a B osztályba tartozott. Ebből a 61 betegből 44 beteg esett át májtranszplantáción a szofoszbuvirral és ribavirinnel végzett kezelés után legfeljebb 48 héttel; 41-üknek a HCV RNS-szint < LLOQ volt a transzplantáció idején. A 17. táblázat mutatja be a virológiai válaszarányt annál a 41 betegnél, akiknél transzplantációkor a HCV RNS-szint < LLOQ volt. Azoknál, akiknél a HCV RNS-szint < LLOQ volt a transzplantáció időpontjában, a pTVR szempontjából a transzplantáció előtti vírussuppresszió időtartama volt a legprediktívabb tényező.

17. táblázat: Transzplantáció utáni virológiai válasz olyan betegeknél, akiknél a májtranszplantáció időpontjában a HCV RNS-szint < LLOQ volt

	A transzplantáció utáni 12. hét (pTVR)^b
Virologiai válasz az értékelhető betegeknél ^a	23/37 (62%)

a. Az értékelhető betegek a meghatározás szerint azok, akik az időközi elemzés idején elérték a meghatározott időpontot.

b. pTVR: poszttranszplantációs virológiai válasz (HCV RNS-szint < LLOQ 12 héttel a beavatkozás után).

Azoknál a betegeknél, akik 24 hét elteltével a protokollnak megfelelően megszakították a terápiát, 11/15 volt a relapszusok aránya.

Májtranszplantált betegek – 0126-os vizsgálat

A szofoszbuvirt egy nyílt klinikai vizsgálat során értékelték, melynek során krónikus hepatitis C-ben szenvedő májtranszplantált betegeknél a szofoszbuvirral és ribavirinnel 24 héten át végzett kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták. A vizsgálatra alkalmas betegek a 18 éves vagy idősebb, és a szűrés előtt 6-150 hónappal májtranszplantáción átesett betegek voltak. A betegek HCV RNS-szintje a szűréskor elérte vagy meghaladta a 10^4 NE/ml-t, és a krónikus HCV-fertőzés dokumentáltan bizonyított volt a transzplantációt megelőzően. A ribavirin kezdő adagja 400 mg volt, amit egész napra elosztva alkalmaztak. Ha a betegnél fennmaradt a legalább 12 g/dl-es hemoglobinszint, akkor a ribavirin adagját a 2. és 4. héten, illetve legfeljebb 4 hetente addig növelték, amíg a testtömeghez igazított megfelelő adagot el nem érték (napi 1000 mg a 75 kg alatti testtömegű, míg napi 1200 mg a legalább 75 kg testtömegű betegeknél). A medián ribavirin adag 600-800 mg volt a 4-24. héten.

Negyven (33, 1-es genotípusú HCV-vel, 6, 3-as genotípusú HCV-vel és 1, 4-es genotípusú HCV-vel fertőzött) beteget vontak be a vizsgálatba, akik közül 35-nél sikertelen volt a korábbi, interferon alapú kezelés, és akik közül 16 beteg cirrhosisban szenvedett. A 40 betegből 28-nál (70%) sikerült SVR12-t elérni: 22/33 (73%) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, 6/6 (100%) 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött és 0/1 (0%) 4-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegnél. Minden olyan betegnél, akinél SVR12-t sikerült elérni, SVR24-et és SVR48-at szintén sikerült elérni.

A kezelési eredmények áttekintése a kezelési sémák és a kezelés időtartama szerint, a vizsgálatok összehasonlítása

A következő táblázatok (18-21. táblázat) a II. és III. fázisú vizsgálatokból származó, az adagolás szempontjából releváns adatokat mutatják be, hogy segítséget nyújtanak az orvosok számára az adott betegnek leginkább megfelelő kezelési rend meghatározásában.

18. táblázat: Eredmények a kezelési rend és a kezelés időtartama szerint, az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegek bevonásával végzett vizsgálatok összehasonlítása

Betegpopuláció (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezeltek ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített	90% (262/292)
		1a genotípus	92% (206/225)
		1b genotípus	83% (55/66)
		Nincs cirrhosis	93% (253/273)
		Cirrhosis	80% (43/54)
Korábban nem kezeltek és egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hét	Összesített	76% (87/114)
		1a genotípus	82% (74/90)
		1b genotípus	54% (13/24)
		Nincs cirrhosis	77% (84/109)
		Cirrhosis	60% (3/5)

Betegpopuláció (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezelték (QUANTUM ^b és 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 hét	Összesített ^c	65% (104/159)
		1a genotípus ^c	69% (84/121)
		1b genotípus ^c	53% (20/38)
		Nincs cirrhosis ^c	68% (100/148)
		Cirrhosis ^c	36% (4/11)

n = az SVR12-választ mutató betegek száma; N = a betegek csoportonkénti teljes száma.

a. 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő, korábban kezelt betegek vonatkozásánál nincsenek adatok a szofoszbuvir, peginterferon alfa és ribavirin kombinációjának alkalmazásáról. Megfontolandó ezeknek a betegeknek a kezelése, és a szofoszbuvirral, peginterferon alfával, valamint ribavirinnel végzett terápia időtartamának 12 héten túli, illetve legfeljebb 24 hétre történő esetleges meghosszabbítása, különösen azoknál az alcsoportoknál, akiknél fennáll egy vagy több olyan tényező, amely a korábbiakban az interferon alapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal (a terápiás válasz teljes hiánya a korábbi peginterferon alfa és ribavirin terápiára) járt együtt (előrehaladott fibrosis/cirrhosis, magas kiindulási víruskoncentráció, fekete rassz, IL28B, nem CC genotípus).

b. Ezek feltáró jellegű vagy II. fázisú vizsgálatok. Az eredmények óvatosan értékelendők, mivel a betegszám alacsony, és az SVR arányokat befolyásolhatta a betegek kiválasztása.

c. Mindkét vizsgálatból származó összesített adatok.

19. táblázat: Eredmények a kezelési rend és a kezelés időtartama szerint, a 2-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegek bevonásával végzett vizsgálatok összehasonlítása

Betegpopuláció (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezelték (FISSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	95% (69/73)
		Nincs cirrhosis	97% (59/61)
		Cirrhosis	83% (10/12)
Az interferon-kezelést nem toleráló, interferon-kezelésre alkalmatlan vagy az interferon-kezelést elutasító betegek (POSITRON)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	93% (101/109)
		Nincs cirrhosis	92% (85/92)
		Cirrhosis	94% (16/17)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	82% (32/39)
		Nincs cirrhosis	90% (26/29)
		Cirrhosis	60% (6/10)
Korábban nem kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	97% (31/32)
		Nincs cirrhosis	97% (29/30)
		Cirrhosis	100% (2/2)
Korábban már kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	90% (37/41)
		Nincs cirrhosis	91% (30/33)
		Cirrhosis	88% (7/8)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 16 hét	Összesített	89% (31/35)
		Nincs cirrhosis	92% (24/26)
		Cirrhosis	78% (7/9)
Korábban nem kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	88% (23/26)
		Nincs cirrhosis	88% (22/25)
		Cirrhosis	100% (1/1)
Korábban már kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hét	Összesített ^a	93% (14/15)
		Nincs cirrhosis ^a	92% (12/13)
		Cirrhosis ^a	100% (2/2)

Betegpopuláció (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezelték (ELECTRON ^b és PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített ^c	96% (25/26)
Korábban már kezelték (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített	96% (22/23)
		Nincs cirrhosis	100% (9/9)
		Cirrhosis	93% (13/14)

n = az SVR12-választ mutató betegek száma; N = a betegek csoportonkénti teljes száma.

a. Ezek előzetes adatok.

b. Ezek feltáró jellegű vagy II. fázisú vizsgálatok. Az eredmények óvatosan értékelendők, mivel a betegszám alacsony, és az SVR arányokat befolyásolhatta a betegek kiválasztása. Az ELECTRON vizsgálatban (N = 11) a szofoszbuvir + ribavirin-terápiával kombinációban adott peginterferon alfa-kezelés időtartama 4 és 12 hét között mozgott.

c. Ebben a két vizsgálatban egyetlen betegnél sem volt cirrhosis.

20. táblázat: Eredmények a kezelési rend és a kezelés időtartama szerint, a 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött betegek bevonásával végzett vizsgálatok összehasonlítása

Betegpopuláció (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezelték (FISSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	56% (102/183)
		Nincs cirrhosis	61% (89/145)
		Cirrhosis	34% (13/38)
Az interferon-kezelést nem toleráló, interferon-kezelésre alkalmatlan vagy az interferon-kezelést elutasító betegek (POSITRON)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	61% (60/98)
		Nincs cirrhosis	68% (57/84)
		Cirrhosis	21% (3/14)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	30% (19/64)
		Nincs cirrhosis	37% (14/38)
		Cirrhosis	19% (5/26)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 16 hét	Összesített	62% (39/63)
		Nincs cirrhosis	63% (25/40)
		Cirrhosis	61% (14/23)
Korábban nem kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 24 hét	Összesített	93% (98/105)
		Nincs cirrhosis	94% (86/92)
		Cirrhosis	92% (12/13)
Korábban már kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 24 hét	Összesített	77% (112/145)
		Nincs cirrhosis	85% (85/100)
		Cirrhosis	60% (27/45)
Korábban nem kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	67% (28/42)
		Nincs cirrhosis	67% (24/36)
		Cirrhosis	67% (4/6)
Korábban már kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hét	Összesített ^a	92% (12/13)
		Nincs cirrhosis ^a	100% (8/8)
		Cirrhosis ^a	80% (4/5)

Betegpopuláció (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezelték (ELECTRON ^b és PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített ^c	97% (38/39)
Korábban már kezelték (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített	83% (20/24)
		Nincs cirrhosis	83% (10/12)
		Cirrhosis	83% (10/12)

n = az SVR12-választ mutató betegek száma; N = a betegek csoportonkénti teljes száma.

a. Ezek előzetes adatok.

b. Ezek feltáró jellegű vagy II. fázisú vizsgálatok. Az eredmények óvatosan értékelendők, mivel a betegszám alacsony, és az SVR arányokat befolyásolhatta a betegek kiválasztása. Az ELECTRON vizsgálatban (N = 11) a szofoszbuvir + ribavirin terápiával kombinációban adott peginterferon alfa-kezelés időtartama 4 és 12 hét között mozgott.

c. Ebben a két vizsgálatban egyetlen betegnél sem volt cirrhosis.

21. táblázat: Eredmények a kezelési rend és a kezelés időtartama szerint, a 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú HCV-vel fertőzött betegek bevonásával végzett vizsgálatok összehasonlítása

Betegpopuláció (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezelték (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített	97% (34/35)
		Nincs cirrhosis	100% (33/33)
		Cirrhosis	50% (1/2)

n = az SVR12-választ mutató betegek száma; N = a betegek csoportonkénti teljes száma.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a szofoszbuvir vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a krónikus hepatitis C kezelésének vonatkozásában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szofoszbuvir egy nukleotid *prodrug*, amely nagymértékben metabolizálódik. Az aktív metabolit a májsejtekben képződik, és a plazmában nem figyelték meg. Az elsődleges (> 90%) metabolit, a GS-331007, inaktív. Az aktív metabolit képződését követő, illetve azzal párhuzamos reakcióutakon keletkezik.

Felszívódás

A szofoszbuvir és az elsődleges keringő metabolit, a GS-331007 farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál, illetve krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél vizsgálták. Orális alkalmazást követően a szofoszbuvir gyorsan felszívódott, és a plazma csúcskoncentrációt az adag alkalmazása után ~0,5-2 órával mérték, az adag nagyságától függetlenül. A GS-331007 plazma csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után 2-4 órával mérték. Az 1-6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek (n = 986) populáció-farmakokinetikai elemzése alapján a szofoszbuvir dinamikus egyensúlyi állapotú AUC₀₋₂₄-értéke 1010 ng•h/ml, a GS-331007 vegyületé pedig 7200 ng•h/ml volt. Az egészséges alanyokhoz (n = 284) viszonyítva a HCV-fertőzött betegeknél a szofoszbuvir AUC₀₋₂₄-értéke 57%-kal volt magasabb, a GS-331007 AUC₀₋₂₄-értéke pedig 39%-kal volt alacsonyabb.

Ételek hatása

Az éhgyomri állapothoz képest a szofoszbuvir egyszeri adagjának standardizált, magas zsírtartalmú étellel való bevétele lassította a szofoszbuvir felszívódását. A szofoszbuvir felszívódásának mértéke körülbelül 1,8-szeresére emelkedett a csúcskoncentrációra gyakorolt csekély hatás mellett. A GS-331007 expozíciója nem változott magas zsírtartalmú étel mellett.

Eloszlás

A szofoszbuvir nem szubsztrátja a máj uptake transzportereknek, az organikus anion-transzporter polipeptid (OATP) 1B1-nek vagy 1B3-nak és az organikus kation-transzporter (OCT) 1-nek. Bár a GS-331007 aktív tubularis szekréción megy keresztül, nem szubsztrátja a renalis transzportereknek, beleértve az organikus anion transzporter (OAT) 1-et vagy 3-at, az OCT2-t, az MRP2-t, a P-gp-t, a BCRP-t, illetve a MATE1-t is. A szofoszbuvir és a GS-331007 nem inhibitora a P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 és OCT1 gyógyszertranszportereknek. A GS-331007 nem inhibitora az OAT1-nek, OCT2-nek és a MATE1-nek.

A szofoszbuvir körülbelül 85%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez (*ex vivo* adat) és a kötődés az 1-20 µg/ml-es koncentrációtartományban független a gyógyszer koncentrációjától. A GS-331007 fehérjekötődése minimális volt a humán plazmában. Egészséges alanyoknál a [¹⁴C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazásakor a ¹⁴C-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,7-nek adódott.

Biotranszformáció

A szofoszbuvir nagy mértékben metabolizálódik a májban, amelynek eredményeként a farmakológiailag aktív nukleozid analog trifoszfát GS-461203 képződik. A metabolikus aktivációs útvonal a molekula karboxil-észter csoportját érintő, a humán katepszin A (CatA) vagy karboxilészteráz 1 (CES1) által katalizált szakaszos hidrolízisből, valamint a hisztidin triád nukleotid-kötő protein 1 (HINT1) által katalizált foszforamidát hasításból, majd a pirimidin nukleotid-bioszintézisének útvonalán történő foszforilációból áll. A defoszforiláció eredményeképpen a nukleozid metabolit GS-331007 képződik, amely hatékonyan már nem refoszforilálható, és *in vitro* körülmények között hiányzik az anti-HCV aktivitása. A szofoszbuvir és a GS-331007 nem szubsztrátjai vagy inhibitorai az UGT1A1 vagy CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 enzimeknek.

Egyszeri, 400 mg-os [¹⁴C]-szofoszbuvir orális adagot követően a szofoszbuvir és a GS-331007 teszi ki a gyógyszerrel kapcsolatos szisztémás expozíció 4, illetve > 90%-át (a szofoszbuvir és metabolitjainak összesített molekulatömeg alapján korrigált AUC-értéke).

Elimináció

A [¹⁴C]-szofoszbuvir egyszeri, orális adagjának alkalmazását követően az adag átlagos teljes visszanyerése nagyobb volt 92%-nál, amelyből körülbelül 80% a vizeletben, 14% a székletben, míg 2,5% a kilélegzett levegőben volt megtalálható. A szofoszbuvir vizeletből visszanyert adagjának döntő többsége a GS-331007 (78%) metabolit, míg 3,5%-a volt a szofoszbuvir. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a vesén keresztül történő kiválasztás a GS-331007 fő eliminációs útvonala, és a vegyület nagy része aktív szekréció útján választódik ki. A szofoszbuvir terminális felezési idejének mediánja 0,4 óra, míg a GS-331007-é 27 óra.

Linearitás/nem-linearitás

A szofoszbuvir és elsődleges metabolitjainak, a GS-331007-nek a dózislinearitását éhgyomri állapotban, egészséges alanyoknál értékelték. A szofoszbuvir és a GS-331007 AUC-értékei a 200-400 mg-os dózistartományban közel dózisarányosak.

Farmakokinetika speciális populációk esetében

Nem és rassz

A szofoszbuvir és a GS-331007 esetében nem mutattak ki klinikailag releváns farmakokinetikai különbséget a nemből vagy a rassz tekintetében.

Idős betegek

A HCV-fertőzött betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az elemzett (19-75 éves) életkortartományban az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a szofoszbuvir- és a GS-331007-expozícióra. A szofoszbuvirral végzett klinikai vizsgálatokba 65 olyan alanyt vontak be, akik 65 évesek vagy idősebbek voltak, a 65 évesnél idősebb betegek körében a kezelési csoportokban megfigyelt válaszarányok hasonlóak voltak a fiatalabb betegekhez.

Vesekárosodás

A szofoszbuvir farmakokinetikáját enyhe ($eGFR \geq 50$ és < 80 ml/perc/1,73 m²), közepes mértékű ($eGFR \geq 30$ és < 50 ml/perc/1,73 m²), súlyos ($eGFR < 30$ ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban, illetve hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, HCV-negatív betegeknek vizsgálták a szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazását követően. A normális vesefunkciójú ($eGFR > 80$ ml/perc/1,73 m²) betegekhez viszonyítva a szofoszbuvir AUC_{0-inf}-értéke 61%-kal volt magasabb az enyhe, 107%-kal a közepes mértékű és 171%-kal a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek, míg a GS-331007 AUC_{0-inf}-értéke ugyanezekben a csoportokban 55%-kal, 88%-kal és 451%-kal volt magasabb. Normális vesefunkciójú alanyokhoz képest az ESRD-ben szenvedő betegeknek a szofoszbuvir AUC_{0-inf}-értéke 28%-kal volt magasabb, ha a szofoszbuvirt a hemodialízis előtt 1 órával alkalmazták, míg ha a gyógyszert 1 órával a hemodialízis után alkalmazták, akkor ezek az értékek 60%-kal voltak magasabbak. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyoknál a GS-331007 AUC_{0-inf}-értékét nem lehetett megbízhatóan meghatározni. Az adatok ugyanakkor azt mutatják, hogy végstádiumú vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyoknál a GS-331007-expozíció az egészséges vizsgálati alanyokhoz képest legalább 10-szeres volt, amikor a Sovaldi-t a hemodialízis előtt 1 órával, és 20-szoros, amikor a hemodialízis után 1 órával alkalmazták.

Hemodialízissel az elsődleges keringő metabolit, a GS-331007 hatékonyan eltávolítható (53%-os extrakciós arányszám). Egy 4 órás hemodialízis kezelés során az alkalmazott adag körülbelül 18%-át távolították el. Enyhe vagy közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség az adagolás módosítására. Súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegeknek a Sovaldi biztonságosságát nem értékelték (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

A szofoszbuvir farmakokinetikáját 400 mg szofoszbuvir 7 napig tartó adagolását követően vizsgálták közepes mértékű és súlyos májkárosodásban szenvedő, HCV-fertőzött betegeknek (CPT B és C osztály). A normális májfunkciójú betegekhez képest a szofoszbuvir AUC₀₋₂₄-értéke 126%-kal volt magasabb a közepes mértékű, míg 143%-kal a súlyos májkárosodásban szenvedőknél, míg a GS-331007 AUC₀₋₂₄-értéke 18, illetve 9%-kal adódott magasabbnak. A HCV-fertőzött betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a cirrhosisnak nincsen klinikailag releváns hatása a szofoszbuvir- és GS-331007-expozícióra. Nem javasolt a szofoszbuvir adagjának módosítása enyhe, közepes mértékű, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2 pont).

Gyermekek

A szofoszbuvir és GS-331007 farmakokinetikáját gyermekbetegeknek még nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A gyors virológiai válaszban megnyilvánuló hatásosságról bebizonyosodott, hogy korrelál a szofoszbuvir-, valamint a GS-331007-expozícióval. Ugyanakkor ezen anyagok egyikéről sem bizonyították, hogy alkalmazhatók lennének a hatásosság általános helyettesítő markereként (SVR12) a 400mg-os terápiás dózis mellett.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányoknál és kutyáknál ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során az 1:1 arányú diasztereomer keverék nagy dózisa a májat (kutyáknál), a szívet (patkányoknál), illetve az emésztőrendszert (kutyáknál) érintő mellékhatásokat okoztak. Rágcsálókkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvir-expozíciót nem sikerült kimutatni valószínűleg a magas észteráz aktivitás miatt, ugyanakkor a fő metabolit GS-331007 mellékhatásokat okozó dózisú expozíciója 29-szer (patkányoknál), illetve 123-szor (kutyáknál) magasabb volt, mint a 400mg szofoszbuvir melletti klinikai expozíció. Krónikus toxicitási vizsgálatok során a klinikai expozíciónál 9-szer (patkányoknál), illetve 27-szer (kutyáknál) magasabb expozíció mellett nem figyeltek meg máj- vagy szívproblémákat.

A szofoszbuvir nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatok csoportjában, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás limfociták alkalmazásával, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is.

Egerekkel és patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatok utaltak karcinogén potenciálra az egerek esetében napi 600 mg/kg-ig patkányok esetében pedig napi 750 mg/kg-ig terjedő dózisokban alkalmazott szofoszbuvir esetében. Ezen vizsgálatok során a GS-331007-expozíció elérte a 400mg szofoszbuvir melletti klinikai expozíció 30-szorosát (egereknél), illetve 15-szörösét (patkányoknál).

A szofoszbuvirnak patkányoknál nem volt hatása az embriofötális életképességre vagy a termékenységre, valamint patkányokkal és nyulakkal végzett fejlődési vizsgálatok során nem bizonyult teratogénnek. A patkányok utódainak viselkedésére, reprodukciójára vagy fejlődésére gyakorolt káros hatásokat nem jelentettek. Nyulakkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvir-expozíció a várt klinikai expozíció 9-szerese volt. Patkányokkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvir-expozíciót nem lehetett megállapítani, de a fő humán metabolit alapján az expozíciós tűréshatárok 8-28-szor magasabbak voltak a 400mg szofoszbuvir melletti klinikai expozíciónál.

A szofoszbuvir-származékok vemhes patkányokban átjutottak a placentán, illetve szoptató patkányoknál átjutottak a tejbe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mannit (E421)

Mikrokristályos cellulóz (E460(i))

Kroszkarmellóz-nátrium

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Polivinil-alkohol (E1203)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talkum (E553b)

Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Sovaldi tabletták polipropilén gyermekbiztos zárással rendelkező, 28 darab filmtablettát, szilikagél nedvességmegkötőt és poliészter tekercset tartalmazó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban kerül forgalomba.

Az alábbi kiszerelések állnak rendelkezésre: 1 darab, 28 darab filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 84 darab filmtablettát (3 tartály, egyenként 28 darab filmtablettával) tartalmazó külső doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. január 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárt napja
A hepatocellularis carcinoma a Sovaldi alkalmazásával összefüggő kiújulásának elemzése céljából a MAH-nak - elfogadott protokoll alapján - prospektív biztonságossági vizsgálatot kell végeznie jól definiált betegcsoportból kiválasztott kohorsz adatainak felhasználásával, majd annak eredményeit be kell nyújtania. A vizsgálatot lezáró jelentést kell benyújtani:	2021 második negyedévéig

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sovaldi 400 mg filmtabletta
szofoszbuvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg szofoszbuvir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta.
84 (3 db, 28 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/894/001 28 filmtabletta
EU/1/13/894/002 84 (3 db, 28 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sovaldi [Csak a külső csomagoláson]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Sovaldi 400 mg filmtabletta szofoszbuvir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sovaldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sovaldi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sovaldi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sovaldi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Sovaldi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Sovaldi a szofoszbuvir nevű hatóanyagot tartalmazza, amelyet 18 éves és idősebb felnőttek hepatitisz C vírusfertőzésének kezelésére adnak.

A hepatitisz C a máj vírus okozta fertőzése. Ez a gyógyszer csökkenti a hepatitisz C vírus mennyiségét a szervezetében, majd bizonyos idő után eltünteti a vírust a vérből.

A Sovaldi-t mindig más gyógyszerekkel együtt kell szedni. Önmagában nem hat. Általában a következő gyógyszerek valamelyikével együtt alkalmazzák:

- ribavirin vagy
- peginterferon alfa és ribavirin

Nagyon fontos, hogy elolvassa minden olyan gyógyszer betegtájékoztatóját, amelyet együtt fog szedni a Sovaldi-val. A gyógyszereivel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

2. Tudnivalók a Sovaldi szedése előtt

Ne szedje a Sovaldi-t

- Ha allergiás a szofoszbuvirra vagy a gyógyszer (ezen betegtájékoztató 6. pontjában felsorolt) egyéb összetevőjére.

→Amennyiben ez vonatkozik Önre, azonnal beszéljen kezelőorvosával

- **Ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**
 - **rifampicin és rifabutin** (antibiotikumok, melyeket fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);
 - **lyukaslevelű orbáncfű** (*Hypericum perforatum* – gyógynövényből készült gyógyszer, melyet depresszió kezelésére alkalmaznak);
 - **karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Sovaldi-t mindig más gyógyszerekkel együtt kell szedni (lásd a fenti 1. pontot). Ezen gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Ön jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron tartalmú gyógyszert szedett szabálytalan szívverésének kezelésére (kezelőorvosa fontolóra vehet alternatív kezeléseket, ha szedte ezt a gyógyszert)
- Önnek a hepatitisz C-n kívül más májbetegsége is van, például amennyiben májátültetésre vár
- Jelenleg vagy korábban fennálló Hepatitis B vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát
- Önnek vesebetegsége van. Ha Önnek súlyos vesebetegsége van vagy művesekezelésben részesül, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mivel a Sovaldi hatásait súlyos vesebetegségben szenvedő betegeknél még nem vizsgálták teljes körűen.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémáira bármilyen gyógyszert szed, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- légszomj, vagy a már fennálló légszomj rosszabbodása
- szédülékenység
- szívdobogásérzés
- ájulás

Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a Sovaldi-val történő kezelés során és azt követően. Erre azért van szükség, hogy kezelőorvosa:

- el tudja dönteni, hogy milyen más gyógyszereket kell szednie a Sovaldi-val együtt, és mennyi ideig;
- meggyőződhessen arról, hogy a kezelés bevált-e, és Ön mentes-e a hepatitisz C vírustól.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek. A Sovaldi gyermekeknek és serdülőknek történő alkalmazását még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Sovaldi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a gyógynövényekből készült gyógyszerek és a vény nélkül kapható gyógyszerek is.

Warfarin és egyéb, hasonló, K-vitamin antagonistáknak nevezett gyógyszerek, amelyeket a vér hígítására alkalmaznak. A kezelőorvosa növelheti a vérvizsgálatok gyakoriságát, hogy ellenőrizze, mennyire jól alvad az Ön vére.

Különösen fontos, hogy ne szedje a Sovaldi-t akkor, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- oxkarbazepin (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszer);
- modafinil (kóros aluszékonyságban [narkolepsiában] szenvedő betegek kezelésére szolgáló gyógyszer, amely segít ébren maradni).

Ez azért fontos, mert e gyógyszerek következtében a Sovaldi kevésbé jól fog hatni.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- amiodaron (a szabálytalan szívverés kezelésére szolgál).

Ha kétségei lennének, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és fogamzásgátlás

A terhességet a Sovaldi ribavirinnel történő egyidejű alkalmazása miatt mindenképp el kell kerülni. A ribavirin nagyon káros lehet a meg nem született gyermekekre. Ezért Önnek és partnerének a nemi élet során különleges óvintézkedésekről kell gondoskodni, amennyiben a teherbe esés bármilyen lehetősége fennáll.

- A Sovaldi-t általában ribavirinnel együtt alkalmazzák. A ribavirin károsíthatja a meg nem született gyermekét. Ennélfogva nagyon fontos, hogy Ön (vagy partnere) **ne essen teherbe** a jelen kezelés ideje alatt.
- Önnek vagy partnerének hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia **a kezelés során és utána**. Nagyon fontos, hogy nagy figyelmesen elolvassa a ribavirin beteg tájékoztatójának „Terhesség” című pontját. Kérdezze meg kezelőorvosát az Önnek megfelelő fogamzásgátló módszerről.
- Ha Ön vagy partnere teherbe esik a Sovaldi-val történő kezelés ideje alatt, vagy az azt követő hónapokban, akkor **haladéktalanul tájékoztatnia kell kezelőorvosát**.

Szoptatás

Tilos szoptatnia a Sovaldi-val történő kezelés ideje alatt. Nem ismert, hogy a Sovaldi hatóanyaga, a szofoszbuvir átjut-e az emberi anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Sovaldi és a hepatitisz C-fertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek egyidejű szedése során a betegek fáradtságról, szédülésről, homályos látásról és figyelemcsökkenésről számoltak be. Ha ezen mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezelje szerszámokat vagy gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Sovaldi-t?

A gyógyszert mindig az Ön kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

A készítmény ajánlott adagja **napi egyszer egy tablettá**, étkezés közben bevéve. Kezelőorvosa elmondja Önnek, mennyi ideig kell szednie a Sovaldi-t.

A tablettát egészben nyelje le. A tablettát nem szabad őröszni, összetörni vagy kettévágni, mert az íze nagyon keserű. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha Önnek gondja van a tablettá lenyelésével.

A Sovaldi-t mindig hepatitisz C ellen alkalmazott egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni.

Ha a Sovaldi bevitelét követő **2 órán belül** hány, vegyen be egy újabb tablettát. Ha a gyógyszer bevitelét követő **2 óra elteltével** hány, akkor a következő, szokásos időben történő tablettabevételig nem kell újabb tablettát bevennie.

Ha az előírtnál több Sovaldi-t vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiséget vett be, akkor tanácsért haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi betegellátást nyújtó intézményhez. Legyen Önél a gyógyszer tartalva, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Sovaldi-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen adagot sem a gyógyszerből.

Ha kihagyott egy adagot:

- és a Sovaldi bevételeének szokásos időpontjához képest ezt **18 órán belül észreveszi**, akkor a lehető leghamarabb vegye be a tablettát. Ezután a szokásos időpontban vegye be a következő adagot.
- és a Sovaldi bevételeének szokásos időpontjához képest ezt **18 óra elteltével vagy később veszi észre**, akkor várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot egyszerre).

Ne hagyja abba a Sovaldi szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa erre nem utasítja. Nagyon fontos, hogy végigcsinálja a terápia teljes időtartamát, ezzel minden esélyt megadva a gyógyszernek, hogy kezelje az Ön hepatitisz C vírusfertőzését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha a Sovaldi-t együtt szedi egy másik gyógyszerrel, amely szintén a hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére szolgál (pl. daklatazsvir, szimeprevir vagy ledipasvir hatóanyagú gyógyszerrel), és közben szívproblémák kezelésére amiodaront is szed, az alábbi mellékhatások közül egyet vagy többet is tapasztalhat:

- lassú vagy szabálytalan szívverés, illetve szívritmuszavarok
- légszomj, vagy a már fennálló légszomj rosszabbodása

Közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha a kezelés során a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Amikor a Sovaldi-t ribavirinnel, illetve mind peginterferon alfával, mind ribavirinnel együtt szedi, akkor az alábbi mellékhatások közül egy vagy több is jelentkezhet Önnél:

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhet)

- láz, hidegrázás, influenzaszerű tünetek
- hasmenés, hányinger, hányás
- alvási problémák (álmatlanság)
- fáradtságérzés és ingerlékenység
- fejfájás
- kiütés, viszketés
- étvágytalanság
- szédülés
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- légszomj, köhögés

Vérvizsgálatok kimutathatnak még:

- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység); amelynek tünetei közé tartozik a fáradtságérzés, fejfájás, testmozgás közben jelentkező légszomj
- alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia); amelynek tünetei közé tartozik a szokásosnál gyakrabban előforduló fertőzések, ideértve a lázat és hidegrázást, vagy torokfájást illetve szájüregi fekélyeket is

- alacsony vércukorszám
- májjal kapcsolatos eltérések (melyet egy bizonyos anyag, a bilirubin szintjének vérben történő megemelkedése jelez)

Gyakori mellékhatások

(10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet)

- hangulatváltozás, lehangoltság, szorongás és nyugtalanság
- homályos látás
- erős fejfájás (migrén), memóriazavar, koncentrációzavar
- fogyás
- testmozgás közben jelentkező légszomj
- kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, szájszárazság, emésztési zavar, savas reflux
- hajhullás és a haj elvékonyodása
- száraz bőr
- hátfájás, izomgörcsök
- mellkasi fájdalom, gyengeségérzés
- megfázás (nazofaringitisz)

→Ha a fenti mellékhatások közül bármelyik súlyossá válik, értesítse kezelőorvosát.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Sovaldi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sovaldi

- **A készítmény hatóanyaga** a szofoszbuvir. Filmtablettánként 400 mg szofoszbuvirt tartalmaz.

- **Egyéb összetevők:**

Tablettamag:

Mannit, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

Polivinil-alkohol, titán-dioxid, makrogol 3350, talkum, sárga vas-oxid

Milyen a Sovaldi külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A filmtabletta sárga, kapszula formájú tabletták, amelynek egyik oldalán mélynyomású „GST”, a másik oldalán „7977” felirat van.

Minden tartály szilikagél nedvességmegkötőt (szárító szert) tartalmaz, amelyet a tabletták védelme érdekében a tartályban kell tartani. A szilikagél nedvességmegkötő egy külön tasakban vagy dobozkában van, és nem szabad lenyelni.

Az alábbi kiszerezések állnak rendelkezésre: 1 darab, 28 darab filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 84 darab filmtablettát (3 tartály, egyenként 28 darab filmtablettával) tartalmazó külső doboz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.