

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Sovaldi 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta, filmom obložena tableta u obliku kapsule, veličine 20 mm x 9 mm, s utisnutim "GSI" na jednoj strani i "7977" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sovaldi je indiciran u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kroničnog hepatitisa C (CHC) u odraslih (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za djelovanje na određeni genotip virusa hepatitisa C (HCV), vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Sovaldi treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s CHC-om.

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta od 400 mg, koja se uzima peroralno jedanput na dan s hranom (vidjeti dio 5.2).

Sovaldi treba uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima. Ne preporučuje se monoterapija Sovaldijem (vidjeti dio 5.1). Pročitajte također Sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji sa Sovaldijem. Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu i trajanje liječenja kombiniranom terapijom sa Sovaldijem prikazani su u tablici 1.

Tablica 1: Preporučeni lijek(ovi) za istodobnu primjenu i trajanje liječenja kombiniranom terapijom sa Sovaldijem

Populacija bolesnika*	Liječenje	Trajanje
Bolesnici s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, 4, 5 ili 6	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 tjedana ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirin Samo za primjenu u bolesnika koji nisu pogodni ili ne podnose peginterferon alfa (vidjeti dio 4.4).	24 tjedna
Bolesnici s CHC-om uzrokovanim genotipom 2	Sovaldi + ribavirin	12 tjedana ^b
Bolesnici s CHC-om uzrokovanim genotipom 3	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 tjedana ^b
	Sovaldi + ribavirin	24 tjedna
Bolesnici s CHC-om koji čekaju transplantaciju jetre	Sovaldi + ribavirin	Do transplantacije jetre ^c

* Uključuje bolesnike istodobno zaražene virusom humane imunodeficijencije (HIV).

a. Za prethodno liječene bolesnike s infekcijom HCV-om genotipa 1 ne postoje podaci za kombinaciju Sovaldija, ribavirina i peginterferona alfa (vidjeti dio 4.4).

b. Potrebno je razmotriti mogućnost produljenja trajanja terapije na više od 12 tjedana do najviše 24 tjedna, osobito u podskupina s jednim ili više čimbenika koji se otprije povezuju s nižim stopama odgovora na terapiju na bazi interferona (npr. uznapredovala fibroza/ciroza, visoke početne koncentracije virusa, crna rasa, ne-CC genotip IL28B, prethodni izostanak odgovora na terapiju peginterferonom alfa i ribavirinom).

c. Vidjeti niže: Posebne populacije bolesnika – Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre.

Doza ribavirina, kad se primjenjuje u kombinaciji sa Sovaldijem, temelji se na tjelesnoj težini (< 75 kg = 1000 mg i ≥ 75 kg = 1200 mg) i primjenjuje se peroralno, raspodijeljeno u dvije doze, s hranom.

Za istodobnu primjenu s drugim antivirusnim lijekovima s izravnim djelovanjem protiv HCV-a, vidjeti dio 4.4.

Prilagodba doze

Ne preporučuje se sniženje doze Sovaldija.

Ako se sofosbuvir primjenjuje u kombinaciji s peginterferonom alfa, a bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu potencijalno povezanu s tim lijekom, dozu peginterferona alfa potrebno je sniziti ili prekinuti njegovu primjenu. Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa zbog dodatnih informacija o tome kako sniziti dozu i/ili prekinuti primjenu peginterferona alfa.

Ako bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu potencijalno povezanu s ribavirinom, dozu ribavirina potrebno je prilagoditi ili prekinuti njegovu primjenu, ako je to primjereno, sve dok se nuspojava ne povuče ili se ne smanji težina nuspojave. Tablica 2 nudi smjernice za prilagodbu doze i prekid primjene na temelju koncentracije hemoglobina i srčanog statusa bolesnika.

Tablica 2: Smjernica za prilagodbu doze ribavirina kod istodobne primjene sa Sovaldijem

Laboratorijske vrijednosti	Sniziti dozu ribavirina na 600 mg/dan ako:	Prekinuti primjenu ribavirina ako:
Hemoglobin u ispitanika bez srčane bolesti	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin u ispitanika sa stabilnom srčanom bolesti u anamnezi	Sniženje hemoglobina za ≥ 2 g/dl tijekom bilo kojeg 4-tjednog razdoblja liječenja	< 12 g/dl unatoč 4 tjedna na sniženoj dozi

Nakon što se prekine primjena ribavirina bilo zbog poremećenih laboratorijskih nalaza ili kliničkih manifestacija, može se pokušati ponovno započeti s primjenom ribavirina u dozi od 600 mg na dan i dalje povisivati dozu do 800 mg na dan. Međutim, ne preporučuje se povisiti ribavirin do prvobitno primjenjivane doze (1000 mg do 1200 mg na dan).

Prekid doziranja

Ako se trajno prekine primjena drugih lijekova u kombinaciji sa Sovaldijem, potrebno je također prekinuti primjenu Sovaldija (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze Sovaldija u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Sigurnost i odgovarajuća doza Sovaldija nisu ustanovljene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procjena brzine glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ili završnim stadijem bolesti bubrega koje zahtijeva hemodijalizu (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze Sovaldija u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh-Turcotte [CPT] stadij A, B ili C) (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i djelotvornost Sovaldija nisu ustanovljene u bolesnika s dekompenziranom cirozom.

Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre

Trajanje primjene Sovaldija u bolesnika koji čekaju transplantaciju jetre treba odrediti prema procjeni mogućih koristi i rizika kod pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici kojima je transplantirana jetra

U bolesnika kojima je transplantirana jetra, Sovaldi se preporučuje u kombinaciji s ribavirinom tijekom 24 tjedna. Preporučuje se početna doza ribavirina od 400 mg, koja se primjenjuje peroralno, podijeljeno u dvije doze, s hranom. Ako se početna doza ribavirina dobro podnosi, doza se može postupno povisiti na najviše 1000-1200 mg na dan (1000 mg u bolesnika tjelesne težine < 75 kg, a 1200 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 75 kg). Ako se početna doza ribavirina ne podnosi dobro, dozu treba sniziti kako je klinički indicirano na temelju razina hemoglobina (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Sovaldija u djece i adolescenata u dobi < 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Filmom obložene tablete primjenjuju se peroralno. Bolesnicima treba savjetovati da tabletu progutaju cijelu. Filmom obložena tableta ne smije se žvakati niti drobiti, zbog gorkog okusa djelatne tvari. Tabletama treba uzeti s hranom (vidjeti dio 5.2).

Bolesnike treba uputiti da uzmu dodatnu tabletu ako povraćanje nastupi u roku od 2 sata nakon doziranja. Ako povraćanje nastupi nakon više od 2 sata od uzimanja doze, nije potrebno ponovno uzeti

dozu. Ove se preporuke temelje na kinetici apsorpcije sofosbuvira i GS-331007 koja pokazuje da se većina doze apsorbira u roku od 2 sata nakon primjene.

Ako se propusti uzeti dozu, a još nije proteklo 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnicima treba savjetovati da uzmu tabletu čim prije i zatim uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako je proteklo više od 18 sati, onda bolesnicima treba savjetovati da pričekaju i uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Bolesnicima treba savjetovati da ne uzimaju dvostruku dozu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena s jakim induktorima P-gp-a

Lijekovi koji su jaki induktori P-glikoproteina (P-gp) u crijevima (rifampicin, rifabutin, gospina trava [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital i fenitoin). Istodobna primjena značajno će smanjiti koncentraciju sofosbuvira u plazmi i tako može dovesti do gubitka djelotvornosti Sovaldija (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Sovaldi se ne preporučuje primjenjivati kao monoterapiju, nego ga treba propisivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje infekcije hepatitisom C. Ako se trajno prekine primjena drugih lijekova koji se primjenjuju u kombinaciji sa Sovaldijem, potrebno je također prekinuti primjenu Sovaldija (vidjeti dio 4.2). Pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se propisuju zajedno sa Sovaldijem prije početka liječenja Sovaldijem.

Teška bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka opaženi su kada se sofosbuvir koristi u kombinaciji s drugim izravno djelujućim antivirusnim (uključujući daklatasvir, simeprevir i ledipasvir) i istodobno s amiodaronom s ili bez drugih lijekova koji snižavaju srčanu frekvenciju. Mehanizam nije utvrđen.

Istodobna primjena amiodarona bila je ograničena tijekom kliničkog razvoja sofosbuvira uz izravno djelujuće antivirusne. Slučajevi su potencijalno opasni po život, stoga se amiodaron smije koristiti samo u bolesnika koji primaju Sovaldi i drugi izravno djelujući antivirusni u slučajevima kada se drugi zamjenski antiaritmici ne podnose ili su kontraindicirani. Rizik od simptomatske bradikardije kod istodobne primjene amiodarona može biti povećan u bolesnika koji također uzimaju beta blokatore ili u onih s istodobno prisutnom osnovnom srčanom bolešću i/ili uznapredovalom bolešću jetre.

Ako se istodobna primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuje se da se bolesnike pažljivo prati na početku uzimanja Sovaldija i drugog izravno djelujućeg antivirusnog. Bolesnike kojima je utvrđen visok rizik od bradiaritmije potrebno je kontinuirano nadzirati tijekom 48 sati u odgovarajućem kliničkom okruženju.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, potrebno je također provesti odgovarajuće nadziranje bolesnika koji su prekinuli uzimanje amiodarona unutar nekoliko posljednjih mjeseci, a započet će terapiju Sovaldijem u kombinaciji s drugim izravno djelujućim antivirusnim.

Sve bolesnike koji primaju Sovaldi i drugi izravno djelujući antivirusni u kombinaciji s amiodaronom s ili bez drugih lijekova koji snižavaju srčanu frekvenciju potrebno je također upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te im je potrebno savjetovati da hitno potraže liječnički savjet ukoliko osjete iste.

Prethodno liječeni bolesnici s infekcijom HCV-om genotipa 1, 4, 5 i 6

Sovaldi nije ispitan u kliničkom ispitivanju faze 3 u liječenju prethodno liječenih bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1, 4, 5 i 6. Stoga, optimalno trajanje liječenja ove populacije nije ustanovljeno (vidjeti također dijelove 4.2 i 5.1).

Potrebno je razmotriti liječenje tih bolesnika i mogućnost produljenja trajanja terapije sofosbuvikom, peginterferonom alfa i ribavirinom na više od 12 tjedana do najviše 24 tjedna, osobito u podskupina s jednim ili više čimbenika koji se otprije povezuju s nižim stopama odgovora na terapiju temeljenu na interferonu (uznapredovala fibroza/ciroza, visoke početne koncentracije virusa, crna rasa, ne-CC genotip IL28B).

Liječenje bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 5 ili 6

Klinički podaci koji mogu poduprijeti primjenu Sovaldija u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 5 i 6 vrlo su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Terapija bez interferona za infekciju HCV-om genotipa 1, 4, 5, i 6

Režimi bez interferona za bolesnike s infekcijom HCV-om genotipa 1, 4, 5 i 6 sa Sovaldijem nisu ispitani u kliničkim ispitivanjima faze 3 (vidjeti dio 5.1). Optimalni režim i trajanje liječenja nisu ustanovljeni. Takvi režimi smiju se primjenjivati samo u bolesnika koji ne podnose ili nisu pogodni za terapiju interferonom, a hitno im je potrebno liječenje.

Istodobna primjena s drugim antivirusnim lijekovima s izravnim djelovanjem protiv HCV-a

Sovaldi se smije primjenjivati istodobno s drugim antivirusnim lijekovima s izravnim djelovanjem samo ako se, na temelju dostupnih podataka, korist smatra većom od rizika. Nema podataka koji podupiru istodobnu primjenu Sovaldija i telaprevira ili boceprevira. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena (vidjeti također dio 4.5).

Trudnoća i istodobna primjena ribavirina

Kad se Sovaldi primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa/ribavirinom, žene reproduktivne dobi ili njihovi partneri moraju koristiti učinkoviti oblik kontracepcije tijekom liječenja i u razdoblju nakon završetka liječenja kako je preporučeno u Sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin. Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin zbog dodatnih informacija.

Primjena s umjerenim induktorima P-gp-a

Lijekovi koji su umjereni induktori P-gp-a u crijevima (npr. okskarbazepin i modafinil) mogu smanjiti koncentraciju sofosbuvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka Sovaldija. Ne preporučuje se istodobna primjena takvih lijekova sa Sovaldijem (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje bubrega

Sigurnost Sovaldija nije procijenjena u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ili u završnom stadiju bolesti bubrega koje zahtijeva hemodijalizu. Nadalje, odgovarajuća doza nije ustanovljena. Kad se Sovaldi primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa/ribavirinom, pročitajte također Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin za bolesnike s klirensom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min (vidjeti također dio 5.2).

Istodobna infekcija HCV/HBV (virus hepatitisa B)

Tijekom ili nakon liječenja antiviroticima koji djeluju izravno, zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), neki od njih sa smrtnim ishodom. Probir na HBV mora se provesti u svih bolesnika prije početka liječenja. Bolesnici istodobno zaraženi HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

Pedijatrijska populacija

Sovaldi se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata u dobi do 18 godina zato što njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u ovoj populaciji.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sofosbuvir je nukleotidni predlijek. Nakon peroralne primjene Sovaldija, sofosbuvir se brzo apsorbira i opsežno se metabolizira kod prvog prolaska kroz jetru i u crijevima. Unutarstanično hidrolitičko cijepanje predlijeka katalizirano enzimima uključujući karboksilesterazu 1, nakon kojeg slijede fosforilacijski koraci katalizirani nukleotidnim kinazama, rezultira stvaranjem farmakološki djelatnog

uridinskog nukleozidnog analoga trifosfata. Glavni inaktivni cirkulirajući metabolit GS-331007 na koji otpada više od 90% sistemske izloženosti tvarima povezanim s lijekom stvara se slijednim i usporednim putevima nastanka djelatnog metabolita. Na prekursor sofosbuvira otpada približno 4% sistemske izloženosti tvarima povezanim s lijekom (vidjeti dio 5.2). U ispitivanjima kliničke farmakologije, i sofosbuvir i GS-331007 bili su praćeni u svrhu farmakokinetičkih analiza.

Sofosbuvir je supstrat prijenosnika lijekova P-gp i proteina rezistencije raka dojke (BCRP) dok GS-331007 to nije.

Lijekovi koji su jaki induktori P-gp-a u crijevima (rifampicin, rifabutin, gospina trava, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) mogu značajno smanjiti koncentracije sofosbuvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka Sovaldija te su stoga kontraindicirani sa Sovaldijem (vidjeti dio 4.3). Lijekovi koji su umjereni induktori P-gp-a u crijevima (npr. okskarbazepin i modafinil) mogu smanjiti koncentraciju sofosbuvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka Sovaldija. Ne preporučuje se istodobna primjena takvih lijekova sa Sovaldijem (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena Sovaldija s lijekovima koji inhibiraju P-gp i/ili BCRP može povećati koncentraciju sofosbuvira u plazmi bez povećavanja koncentracije GS-331007 u plazmi pa se stoga Sovaldi može istodobno primjenjivati s inhibitorima P-gp i/ili BCRP. Sofosbuvir i GS-331007 nisu inhibitori P-gp i BCRP pa se stoga ne očekuje da će povišiti izloženost lijekovima koji su supstrati ovih prijenosnika.

Put aktivacije sofosbuvira unutarstaničnim metabolizmom posredovan je hidrolazom obično niskog afiniteta i visokog kapaciteta i putovima fosforilacije nukleotida na koje istodobno primijenjeni lijekovi najvjerojatnije neće djelovati (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

Budući da tijekom liječenja Sovaldi može doći do promjene u funkciji jetre, preporučuje se pomno praćenje vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR).

Druge interakcije

Podaci o interakcijama Sovaldija s drugim lijekovima koji bi se mogli istodobno primjenjivati sažeto su prikazani u tablici 3 niže (gdje je 90% interval pouzdanosti (CI) omjera geometrijske srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (GLSM) bio unutar “↔”, protezao se iznad “↑”, ili ispod “↓” unaprijed određenih granica ekvivalencije). Tablica nije zaključna.

Tablica 3: Interakcije između Sovaldija i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
ANALEPTICI		
Modafinil	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Očekuje se da će istodobna primjena Sovaldija s modafinilom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka Sovaldija. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena.
ANTIARITMICI		
Amiodaron	Interakcija nije ispitana.	Smije se koristiti samo ako nije dostupno niti jedno zamjensko liječenje. Preporučuje se pažljivo praćenje ako se ovaj lijek primjenjuje sa Sovaldijem i drugim izravno djelujućim antivirusnim (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
ANTIKOAGULANSI		
Antagonisti vitamina K	Interakcija nije ispitana.	Preporučuje se pomno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) uz sve antagoniste vitamina K zbog promjena u funkciji jetre tijekom liječenja Sovaldi.
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin	Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi je kontraindiciran s karbamazepinom, fenobarbitalom i fenitoinom, jakim induktorima intestinalnog P-gp-a (vidjeti dio 4.3).
Okskarbazepin	Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Očekuje se da će istodobna primjena Sovaldija s okskarbazepinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka Sovaldija. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
ANTIMIKOBAKTERICI		
Rifampicin (jedna doza od 600 mg)	Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C_{min} (ND/NP) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C_{min} (ND/NP)	Sovaldi je kontraindiciran s rifampicinom, jakim induktorom intestinalnog P-gp-a (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi je kontraindiciran s rifabutinom, jakim induktorom intestinalnog P-gp-a (vidjeti dio 4.3). Očekuje se da će istodobna primjena Sovaldija s rifapentinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Sovaldi. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi je kontraindiciran s gospinom travom, jakim induktorom intestinalnog P-gp (vidjeti dio 4.3).
HCV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI PROTEAZE HCV-a		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ili BOC)	Ne postoje podaci o interakcijama lijekova kod istodobne primjene Sovaldija s boceprevirom ili telaprevirom.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
OPIOIDNI ANALGETICI		
Metadon ^f (terapija održavanja metadonom [30 do 130 mg na dan])	R-metadon $\leftrightarrow C_{max}$ 0,99 (0,85; 1,16) $\leftrightarrow AUC$ 1,01 (0,85; 1,21) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,94 (0,77; 1,14) S-metadon $\leftrightarrow C_{max}$ 0,95 (0,79; 1,13) $\leftrightarrow AUC$ 0,95 (0,77; 1,17) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvir $\downarrow C_{max}$ 0,95^c (0,68; 1,33) $\uparrow AUC$ 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (ND/NP) GS-331007 $\downarrow C_{max}$ 0,73^c (0,65; 0,83) $\leftrightarrow AUC$ 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (ND/NP)	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili metadona kad se sofosbuvir i metadon primjenjuju istodobno.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin ^e (jedna doza od 600 mg)	<i>Ciklosporin</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1,06 (0,94; 1,18) $\leftrightarrow AUC$ 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (ND/NP) <i>Sofosbuvir</i> $\uparrow C_{max}$ 2,54 (1,87; 3,45) $\uparrow AUC$ 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (ND/NP) <i>GS-331007</i> $\downarrow C_{max}$ 0,60 (0,53; 0,69) $\leftrightarrow AUC$ 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (ND/NP)	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili ciklosporina kad se sofosbuvir i ciklosporin primjenjuju istodobno.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
Takrolimus ^e (jedna doza od 5 mg)	<i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (ND/NP) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (ND/NP)	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili takrolimusa kad se sofosbuvir i takrolimus primjenjuju istodobno.
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
Efavirenz ^f (600 mg jedanput na dan) ^d	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND/NP)	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili efavirenza kad se sofosbuvir i efavirenz primjenjuju istodobno.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
Emtricitabin ^f (200 mg jedanput na dan) ^d	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND/NP)	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili emtricitabina kad se sofosbuvir i emtricitabin primjenjuju istodobno.
Tenofovir dizoproksil fumarat ^f (300 mg jedanput na dan) ^d	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND/NP)	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili tenofovir dizoproksil fumarata kad se sofosbuvir i tenofovir dizoproksil fumarat primjenjuju istodobno.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
Rilpivirin ^f (25 mg jedanput na dan)	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (ND/NP)	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili rilpivirina kad se sofosbuvir i rilpivirin primjenjuju istodobno.
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI PROTEAZE HIV-A		
Darunavir pojačan ritonavirom ^f (800/100 mg jedanput na dan)	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (ND/NP)	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili darunavira (pojačanog ritonavirom) kad se sofosbuvir i darunavir primjenjuju istodobno.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI INTEGRAZE		
Raltegravir ^f (400 mg dvaput na dan)	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (ND/NP)	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili raltegravira kad se sofosbuvir i raltegravir primjenjuju istodobno.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat/etinil estradiol	<i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (ND/NP) <i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (ND/NP) <i>Etinil estradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (ND/NP)	Nije potrebna prilagodba doze norgestimata/etinil estradiola kad se sofosbuvir i norgestimat/etinil estradiol primjenjuju istodobno.

ND/NP = nije dostupno/nije primjenjivo

a. Srednja vrijednost omjera (90% CI) farmakokinetike istodobno primijenjenog lijeka sa/bez sofosbuvira i srednja vrijednost omjera sofosbuvira i GS-331007 sa/bez istodobno primijenjenog lijeka. Bez učinka = 1,00

b. Sva ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca

c. Usporedba na temelju povijesnih kontrola

d. Primijenjen kao Atripla

e. Granica bioekvivalencije 80%-125%

f. Granica ekvivalencije 70%-143%

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Kad se Sovaldi primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa/ribavirinom, potreban je krajnji oprez kako bi se izbjegla trudnoća u bolesnica i partnerica muških bolesnika. Značajni teratogeni i/ili embriocidni učinci pokazani su u svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu (vidjeti dio 4.4). Žene reproduktivne dobi ili njihovi partneri moraju koristiti učinkoviti oblik kontracepcije tijekom liječenja i u razdoblju nakon završetka liječenja kako je preporučeno u Sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin. Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin zbog dodatnih informacija.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sofosbuvira u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju. Nisu opaženi učinci na fetalni razvoj u štakora i kunića pri najvišim ispitivanim dozama. Međutim, nije bilo moguće u potpunosti procijeniti granice izloženosti sofosbuviru koje se postižu kod štakora u odnosu na izloženost u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu Sovaldija tijekom trudnoće.

Međutim, ako se ribavirin primjenjuje istodobno sa sofosbuvikom, vrijede kontraindikacije za primjenu ribavirina tijekom trudnoće (vidjeti također Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sofosbuvir i njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se metaboliti izlučuju u mlijeku (za detalje vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Stoga se Sovaldi ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju Sovaldija na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sovaldi umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba obavijestiti da su tijekom liječenja sofosbuvikom u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom zabilježeni umor i poremećaj pozornosti, omaglica i zamagljen vid (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom liječenja sofosbuvikom u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa i ribavirinom, najčešće zabilježene nuspojave bile su sukladne očekivanom sigurnosnom profilu kod liječenja ribavirinom i peginterferonom alfa, bez povećanja učestalosti ili težine tih očekivanih nuspojava na lijek.

Procjena nuspojava temelji se na objedinjenim podacima iz pet kliničkih ispitivanja faze 3 (i kontroliranih i nekontroliranih).

Udio ispitanika u kojih je liječenje trajno prekinuto zbog nuspojava iznosio je 1,4% među ispitanicima koji su primali placebo, 0,5% među ispitanicima koji su primali sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana, 0% među ispitanicima koji su primali sofosbuvir + ribavirin tijekom 16 tjedana, 11,1%

među ispitanicima koji su primali peginterferon alfa + ribavirin tijekom 24 tjedna i 2,4% među ispitanicima koji su primali sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin tijekom 12 tjedana.

Tablični sažetak nuspojava

Sovaldi je uglavnom ispitan u kombinaciji s ribavirinom, s peginterferonom alfa ili bez njega. U tom kontekstu nisu utvrđene nikakve nuspojave specifične za sofosbuvir. Najčešće nuspojave na lijek koje su nastajale u ispitanika koji su primali sofosbuvir i ribavirin ili sofosbuvir, ribavirin i peginterferon alfa bile su umor, glavobolja, mučnina i nesanica.

Sljedeće nuspojave utvrđene su za sofosbuvir u kombinaciji s ribavirinom ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (tablica 4). Nuspojave su navedene niže prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 4: Nuspojave utvrđene uz sofosbuvir u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa i ribavirinom

Učestalost	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infekcije i infestacije:</i>		
Često	nazofaringitis	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>		
Vrlo često	smanjeni hemoglobin	anemija, neutropenija, smanjeni broj limfocita, smanjeni broj trombocita
Često	anemija	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>		
Vrlo često		smanjeni apetit
Često		gubitak na tjelesnoj težini
<i>Psijijatrijski poremećaji:</i>		
Vrlo često	nesanica	nesanica
Često	depresija	depresija, anksioznost, agitacija
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>		
Vrlo često	glavobolja	omaglica, glavobolja
Često	poremećaj pozornosti	migrena, oštećenje pamćenja, poremećaj pozornosti
<i>Poremećaji oka:</i>		
Često		zamagljen vid
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>		
Vrlo često		dispneja, kašalj
Često	dispneja, dispneja u naporu, kašalj	dispneja u naporu
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>		
Vrlo često	mučnina	proljev, mučnina, povraćanje
Često	nelagoda u abdomenu, konstipacija, dispepsija	konstipacija, suha usta, gastroezofagealni refluks
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>		
Vrlo često	povišen bilirubin u krvi	povišen bilirubin u krvi
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>		
Vrlo često		osip, pruritus
Često	alopecija, suha koža, pruritus	alopecija, suha koža
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>		
Vrlo često		artralgija, mialgija
Često	artralgija, bol u leđima, mišićni grčevi, mialgija	bol u leđima, mišićni grčevi
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>		
Vrlo često	umor, razdražljivost	zimica, umor, bolest nalik gripi, razdražljivost, bol, pireksija
Često	pireksija, astenija	bol u prsima, astenija

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

Druga(e) posebna(e) populacija(e)

Istodobna infekcija HIV/HCV

Sigurnosni profil sofosbuvira i ribavirina kod ispitanika istodobno zaraženih HCV/HIV-om bio je sličan onome opaženom kod ispitanika zaraženih samo HCV-om koji su bili liječeni sofosbuvirom i ribavirinom u kliničkim ispitivanjima faze 3 (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre

Sigurnosni profil sofosbuvira i ribavirina kod ispitanika zaraženih HCV-om prije transplantacije jetre bio je sličan onome opaženom u ispitanika liječenih sofosbuvirom i ribavirinom u kliničkim ispitivanjima faze 3 (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici kojima je transplantirana jetra

Sigurnosni profil sofosbuvira i ribavirina u bolesnika s kroničnim hepatitisom C kojima je transplantirana jetra bio je sličan onome opaženom u ispitanika liječenih sofosbuvirom i ribavirinom u kliničkim ispitivanjima faze 3 (vidjeti dio 5.1). U ispitivanju 0126, sniženje hemoglobina tijekom liječenja bilo je vrlo često, s 32,5% (13/40) ispitanika u kojih je hemoglobin bio snižen na < 10 g/dl, među kojima je u jednog bio snižen na < 8,5 g/dl. Osam ispitanika (20%) primilo je epoetin i/ili krvni pripravak. U 5 ispitanika (12,5%) primjena ispitivanih lijekova bila je prekinuta, prilagođena ili privremeno obustavljena zbog štetnih događaja.

Opis odabranih nuspojava

Srčane aritmije

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka uočeni su kada se sofosbuvir koristio u kombinaciji s drugim izravno djelujućim antivirusnim lijekovima (uključujući daklatasvir, simeprevir i ledipasvir) i istodobno s amiodaronom i/ili drugim lijekovima koji snižavaju srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Najviša zabilježena doza sofosbuvira bila je jednokratna suprat terapijska doza sofosbuvira od 1200 mg primijenjena u 59 zdravih ispitanika. U tom ispitivanju nije bilo nepovoljnih učinaka opaženih pri ovoj razini doze, a nuspojave su imale sličnu učestalost i težinu kao i one zabilježene u terapijskim skupinama koje su primale placebo i sofosbuvir u dozi od 400 mg. Učinci viših doza su nepoznati.

Nije dostupan specifični antidot za predoziranje Sovaldijem. U slučaju predoziranja, bolesnik se mora nadzirati na znakove toksičnosti. Liječenje predoziranja Sovaldijem sastoji se od općih potpornih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova kao i promatranje kliničkog stanja bolesnika. Hemodijalizom se može učinkovito odstraniti glavni cirkulirajući metabolit GS-331007 (omjer ekstrakcije od 53%). Tijekom 4 sata hemodijalize uklonilo se približno 18% primijenjene doze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijek s izravnim djelovanjem; ATK oznaka: J05AX15

Mehanizam djelovanja

Sofosbuvir je pan-genotipski inhibitor HCV NS5B RNK-ovisne RNK polimeraze, koja je neophodna za umnažanje virusa. Sofosbuvir je nukleotidni predlijeak iz kojeg unutarstaničnim metabolizmom nastaje farmakološki djelatan uridinu analogni trifosfat (GS-461203), koji se može ugraditi u

RNK HCV-a pomoću NS5B polimeraze i djelovati kao terminator lanca. U biokemijskom testu, GS-461203 inhibirao je aktivnost rekombinantne polimeraze NS5B HCV-a genotipa 1b, 2a, 3a i 4a uz 50% inhibitorne koncentracije (IC_{50}) u rasponu od 0,7 do 2,6 μ M. GS-461203 (djelatni metabolit sofosbuvira) nije inhibitor ljudskih DNK- i RNK-polimeraza niti je inhibitor mitohondrijske RNK-polimeraze.

Antivirusno djelovanje

U testu s replikonima HCV-a, vrijednosti učinkovite koncentracije (EC_{50}) sofosbuvira protiv replikona pune duljine iz genotipova 1a, 1b, 2a, 3a i 4a bile su 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 odnosno 0,04 μ M, a vrijednosti EC_{50} sofosbuvira protiv kimeričnih replikona 1b koji kodiraju NS5B iz genotipova 2b, 5a ili 6a bile su 0,014 do 0,15 μ M. Srednja vrijednost $\pm$ SD EC_{50} sofosbuvira za kimerične replikone koji kodiraju sekvence NS5B iz kliničkih izolata iznosila je $0,068 \pm 0,024$ μ M za genotip 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029$ μ M za genotip 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018$ μ M za genotip 2 ($n = 15$) i $0,085 \pm 0,034$ μ M za genotip 3a ($n = 106$). U ovim testovima, antivirusno djelovanje sofosbuvira *in vitro* protiv manje čestih genotipova 4, 5 i 6 bilo je slično onome opaženom za genotipove 1, 2 i 3.

Prisutnost 40% ljudskog seruma nije imala učinka na djelovanje sofosbuvira protiv HCV-a.

Rezistencija

U staničnoj kulturi

Replikoni HCV-a sa smanjenom osjetljivošću na sofosbuvir odabrani su u staničnoj kulturi za više genotipova uključujući 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Smanjena osjetljivost na sofosbuvir bila je povezana s primarnom S282T supstitucijom u NS5B u svim ispitanim genotipovima replikona. Ciljana mutageneza u vidu supstitucije S282T u replikonima 8 genotipova dovela je do 2 do 18 puta smanjene osjetljivosti na sofosbuvir i smanjila je kapacitet umnažanja virusa za 89% do 99% u usporedbi s odgovarajućim divljim tipom. U biokemijskim testovima, rekombinantna polimeraza NS5B genotipova 1b, 2a, 3a i 4a koji su izražavali supstituciju S282T pokazala je smanjenu osjetljivost na GS-461203 u usporedbi s odgovarajućim divljim tipovima.

U kliničkim ispitivanjima

U analizi objedinjenih podataka o 991 ispitanika koji su primali sofosbuvir u ispitivanjima faze 3, 226 ispitanika zadovoljilo je mjerila za analizu rezistencije zbog virološkog neuspjeha ili ranog prekida primjene lijeka tijekom ispitivanja i imalo je HCV RNK > 1000 IU/ml. Sekvence NS5B nakon početka ispitivanja bile su dostupne za 225 od 226 ispitanika, s podacima detaljnog sekvenciranja (granična vrijednost testa od 1%) za 221 od tih ispitanika. Supstitucija S282T povezana s rezistencijom na sofosbuvir nije otkrivena ni u jednog od ovih ispitanika bilo detaljnim sekvenciranjem ili populacijskim sekvenciranjem. Supstitucija S282T u NS5B bila je otkrivena u jednog ispitanika koji je primao monoterapiju Sovaldijem u ispitivanju faze 2. Taj je ispitanik na početku nosio $< 1\%$ S282T HCV-a i razvio S282T ($> 99\%$) 4 tjedna nakon liječenja, što je promijenilo vrijednost EC_{50} sofosbuvira 13,5 puta i smanjilo kapacitet umnažanja virusa. Supstitucija S282T vratila se na divlji tip tijekom sljedećih 8 tjedana i više se nije mogla otkriti detaljnim sekvenciranjem 12 tjedana nakon liječenja.

U kliničkim ispitivanjima faze 3 su u uzorcima mnogih ispitanika zaraženih genotipom 3 HCV-a s relapsom nakon liječenja bile otkrivene dvije NS5B supstitucije, L159F i V321A. Nije otkriven nikakav pomak u fenotipskoj osjetljivosti na sofosbuvir ili ribavirin u izolata ispitanika s ovim supstitucijama. Nadalje, S282R i L320F supstitucije bile su otkrivene detaljnim sekvenciranjem tijekom liječenja i prije transplantacije u ispitanika s djelomičnim terapijskim odgovorom. Nije poznat klinički značaj tih nalaza.

Utjecaj početnih HCV polimorfizama na ishod liječenja

Početne sekvence NS5B dobivene su populacijskim sekvenciranjem za 1292 ispitanika u ispitivanjima faze 3, a S282T supstitucija nije bila otkrivena ni u jednog ispitanika s dostupnom početnom sekvencom. U analizi kojom se procjenjivao učinak početnih polimorfizama na ishod liječenja nije bila opažena statistički značajna povezanost između prisutnosti bilo koje početne varijante NS5B HCV-a i ishoda liječenja.

Ukrižena rezistencija

Replikoni HCV-a s S282T supstitucijom povezanom s rezistencijom na sofosbuvir bili su potpuno osjetljivi na druge skupine lijekova protiv HCV-a. Sofosbuvir je zadržao djelovanje protiv NS5B supstitucija L159F i L320F povezanih s rezistencijom na druge nukleozidne inhibitore. Sofosbuvir je bio potpuno djelatan protiv supstitucija povezanih s rezistencijom na druge antivirusne lijekove izravnog djelovanja s različitim mehanizmima djelovanja, kao što su NS5B ne-nukleozidni inhibitori, NS3 inhibitori proteaze i NS5A inhibitori.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost sofosbuvira bila je procijenjena u pet ispitivanja faze 3 u ukupno 1568 ispitanika s kroničnim hepatitisom C uzrokovanim genotipovima 1 do 6. Jedno je ispitivanje bilo provedeno u kombinaciji s peginterferonom alfa 2a i ribavirinom u ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni i imali su kronični hepatitis C uzrokovan genotipovima 1, 4, 5 ili 6, dok su ostala četiri ispitivanja bila provedena u kombinaciji s ribavirinom u ispitanika s kroničnim hepatitisom C uzrokovanim genotipovima 2 ili 3 uključujući jedno u ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni, jedno u ispitanika koji nisu podnosili interferon, nisu bili pogodni za liječenje interferonom ili nisu dali pristanak za liječenje interferonom, jedno u ispitanika prethodno liječenih režimom na bazi interferona i jedno u svih ispitanika bez obzira na prethodno liječenje ili sposobnost primanja liječenja interferonom. Ispitanici u tim ispitivanjima imali su kompenziranu bolest jetre uključujući cirozu. Sofosbuvir je bio primjenjivan u dozi od 400 mg jedanput na dan. Doza ribavirina temeljena na tjelesnoj težini iznosila je 1000-1200 mg na dan primijenjena u dvije odvojene doze, a doza peginterferona alfa 2a, kad se primjenjivala, iznosila je 180 µg tjedno. Trajanje liječenja bilo je fiksno u svakom ispitivanju i nije ovisilo o razini HCV RNK kod ispitanika (nije se koristio postupnik za liječenje prema odgovoru bolesnika).

Vrijednosti HCV RNK u plazmi bile su mjerene tijekom kliničkih ispitivanja pomoću testa COBAS TaqMan HCV (verzija 2.0), koji se koristi sa sustavom High Pure System. Ovaj je test imao donju granicu kvantifikacije (LLOQ) od 25 IU/ml. Održan virološki odgovor (SVR) bio je primarni ishod prema kojem se određivala stopa izlječenja HCV-a u svim ispitivanjima, a definirao se kao HCV RNK manji od LLOQ 12 tjedana nakon završetka liječenja (SVR12).

Klinička ispitivanja u ispitanika s kroničnim hepatitisom C uzrokovanim genotipovima 1, 4, 5 i 6 *Ispitanici koji prethodno nisu bili liječeni - NEUTRINO (ispitivanje 110)*

NEUTRINO je bilo otvoreno ispitivanje na jednoj skupini u kojem se ocijenilo 12 tjedana liječenja sofosbuvikom u kombinaciji s peginterferonom alfa 2a i ribavirinom u ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni, a koji su imali infekciju genotipovima 1, 4, 5 ili 6 HCV-a.

Medijan dobi liječenih ispitanika (n = 327) bio je 54 godine (raspon: 19 do 70); 64% ispitanika bili su muškarci; 79% bili su bijelci, 17% bili su crnci; 14% bili su hispano ili latino-porijekla; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 29 kg/m² (raspon: 18 do 56 kg/m²); 78% imalo je početni HCV RNK veći od 6 log₁₀ IU/ml; 17% imalo je cirozu; 89% imalo je HCV-genotip 1 i 11% je imalo HCV-genotip 4, 5 ili 6. Tablica 5 prikazuje stope odgovora u terapijskoj skupini koja je primala sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tablica 5: Stope odgovora u ispitivanju NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 tjedana (n = 327)
Ukupni SVR12	91% (296/327)
Ishod u ispitanika bez SVR12	
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/327
Relaps ^a	9% (28/326)
Ostalo ^b	1% (3/327)

a. Nazivnik za relaps je broj ispitanika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

b. Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

Stope odgovora za odabrane podskupine prikazane su u tablici 6.

Table 6: Stope SVR12 za odabrane podskupine u ispitivanju NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 tjedana (n = 327)
Genotip	
Genotip 1	90% (262/292)
Genotip 4, 5 ili 6	97% (34/35)
Ciroza	
Ne	93% (253/273)
Da	80% (43/54)
Rasa	
Crnci	87% (47/54)
Ne-crnci	91% (249/273)

Stope održanog virološkog odgovora (SVR12) bile su slično visoke u ispitanika s početnim IL28B C/C alelom (94/95 [99%]) i ne-C/C (C/T or T/T) alelom (202/232 [87%]).

SVR12 postiglo je 27/28 bolesnika s genotipom 4 HCV-a. Jedan ispitanik s infekcijom genotipom 5 i svih 6 ispitanika s infekcijom genotipom 6 HCV-a u ovom ispitivanju postiglo je SVR12.

Klinička ispitivanja u ispitanika s genotipovima 2 i 3 kroničnog hepatitisa C

Odrasli koji prethodno nisu bili liječeni - FISSION (ispitivanje 1231)

FISSION je bilo randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom u kojem se procjenjivalo 12 tjedana liječenja sofosbuvinom i ribavirinom u usporedbi s 24 tjedna liječenja peginterferonom alfa 2a i ribavirinom ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni i imali su infekciju genotipovima 2 ili 3 HCV-a. Primjenjivane doze ribavirina u skupini koja je primala sofosbuvir + ribavirin bile su temeljene na tjelesnoj težini i iznosile su 1000-1200 mg na dan, a u skupini koja je primala peginterferon alfa 2a + ribavirin iznosile su 800 mg na dan bez obzira na tjelesnu težinu. Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 i stratificirani prema cirozi (prisutna *naspram* odsutna), genotipu HCV-a (2 *naspram* 3) i početnoj razini HCV RNK (< 6 log₁₀ IU/ml *naspram* ≥ 6 log₁₀ IU/ml). Ispitanici s genotipom 2 ili 3 HCV-a bili su uključeni u omjeru od približno 1:3.

Medijan dobi liječenih ispitanika (n = 499) bio je 50 godina (raspon: 19 do 77); 66% ispitanika bili su muškarci; 87% bili su bijelci, 3% bili su crnci; 14% bili su hispano- ili latino-porijekla; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase bila je 28 kg/m² (raspon: 17 do 52 kg/m²); 57% je imalo početnu razinu HCV RNK veću od 6 log₁₀ IU/ml; 20% imalo je cirozu; 72% imalo je HCV genotip 3. Tablica 7 prikazuje stope odgovora u terapijskim skupinama koje su primale sofosbuvir + ribavirin i peginterferon alfa + ribavirin.

Table 7: Stope odgovora u ispitivanju FISSION

	SOF+RBV 12 tjedana (n = 256)^a	PEG+RBV 24 tjedna (n = 243)
Ukupni SVR12	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotip 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotip 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Ishod u ispitanika bez SVR12		
Virološki neuspjeh uz liječenje	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Relaps ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Ostalo ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Analiza djelotvornosti uključuje 3 ispitanika s infekcijom rekombinantnim genotipom 2/1 HCV-a.

b. Nazivnik za relaps je broj ispitanika s HCV RNK < donje granice kvantifikacije na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

c. Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

Razlika u ukupnoj stopi održanog virološkog odgovora (SVR12) između terapijske skupine koja je primala sofosbuvir + ribavirin i one koja je primala peginterferon alfa + ribavirin iznosila je 0,3% (95% interval pouzdanosti: -7,5% do 8,0%) i ispitivanje je zadovoljilo unaprijed određeni kriterij neinferiornosti.

Stope odgovora kod ispitanika s cirozom na početku prikazane su u tablici 8 prema genotipu HCV-a.

Tablica 8: Stope SVR12 prema cirozi i genotipu u ispitivanju FISSION

	Genotip 2		Genotip 3	
	SOF+RBV 12 tjedana (n = 73)^a	PEG+RBV 24 tjedna (n = 67)	SOF+RBV 12 tjedana (n = 183)	PEG+RBV 24 tjedna (n = 176)
Ciroza				
Ne	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Da	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. Analiza djelotvornosti uključuje 3 ispitanika s infekcijom rekombinantnim genotipom 2/1 HCV-a

Odrasli koji ne podnose, nisu pogodni ili nisu pristali na interferon - POSITRON (ispitivanje 107)
POSITRON je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u kojem se ocjenjivalo 12 tjedana liječenja sofosbuvrirom i ribavirinom (n = 207) u usporedbi s placebo (n = 71) u ispitanika koji nisu podnosili, nisu bili pogodni ili nisu pristali na interferon. Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 3:1 i stratificirani prema cirozi (prisutna naspram odsutna).

Medijan dobi liječenih ispitanika (n = 278) bio je 54 godine (raspon: 21 do 75); 54% ispitanika bili su muškarci; 91% bili su bijelci, 5% bili su crnci; 11% bili su hispano- ili latino-porijekla; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase bila je 28 kg/m² (raspon: 18 to 53 kg/m²); 70% imalo je početne razine HCV RNK veće od 6 log₁₀ IU/ml; 16% imalo je cirozu; 49% imalo je HCV-genotip 3. Udio ispitanika koji nisu podnosili, nisu bili pogodni ili nisu pristali na interferon iznosio je 9%, 44% odnosno 47%. Većina ispitanika prethodno nije primala liječenje za HCV (81,3%). Tablica 9 prikazuje stope odgovora u terapijskim skupinama koje su primale sofosbuvir + ribavirin i placebo.

Tablica 9: Stope odgovora u ispitivanju POSITRON

	SOF+RBV 12 tjedana (n = 207)	Placebo 12 tjedana (n = 71)
Ukupni SVR12	78% (161/207)	0/71
Genotip 2	93% (101/109)	0/34
Genotip 3	61% (60/98)	0/37
Ishod u ispitanika bez SVR12		
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/207	97% (69/71)
Relaps ^a	20% (42/205)	0/0
Ostalo ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Nazivnik za relaps je broj ispitanika s HCV RNK < donje granice kvantifikacije na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

b. Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

Stopa SVR12 u terapijskoj skupini koja je primala sofosbuvir + ribavirin bila je statistički značajna u usporedbi s placebom (p < 0,001).

Tablica 10 prikazuje analizu prisutnosti ciroze i klasifikacije prema interferonu u podskupinama prema genotipu.

Tablica 10: Stope SVR12 u odabranim podskupinama prema genotipu u ispitivanju POSITRON

	SOF+RBV 12 tjedana	
	Genotip 2 (n = 109)	Genotip 3 (n = 98)
Ciroza		
Ne	92% (85/92)	68% (57/84)
Da	94% (16/17)	21% (3/14)
Klasifikacija prema interferonu		
Nisu pogodni	88% (36/41)	70% (33/47)
Ne podnose	100% (9/9)	50% (4/8)
Nisu pristali	95% (56/59)	53% (23/43)

Prethodno liječeni odrasli - FUSION (ispitivanje 108)

FUSION je bilo randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u kojem se ocjenjivalo 12 ili 16 tjedana liječenja sofosbuviriom i ribavirinom u ispitanika koji nisu postigli SVR uz prethodno liječenje temeljeno na interferonu (relaps ili bez odgovora). Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 i stratificirani prema cirozi (prisutnost naspram odsutnost) i genotipu HCV-a (2 naspram 3).

Medijan dobi liječenih ispitanika (n = 201) bio je 56 godina (raspon: 24 do 70); 70% ispitanika bili su muškarci; 87% bili su bijelci; 3% bili su crnci; 9% bili su hispano- ili latino-porijekla; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase bila je 29 kg/m² (raspon: 19 do 44 kg/m²); 73% imalo je početnu razinu HCV RNK veću od 6 log₁₀ IU/ml; 34% imalo je cirozu; 63% imalo je HCV-genotip 3; 75% je

prethodno imalo relaps. Tablica 11 prikazuje stope odgovora u terapijskim skupinama koje su primale sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana i 16 tjedana.

Tablica 11: Stope odgovora u ispitivanju FUSION

	SOF+RBV 12 tjedana (n = 103)^a	SOF+RBV 16 tjedana (n = 98)^a
Ukupni SVR12	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotip 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotip 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Ishod u ispitanika bez SVR12		
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/103	0/98
Relaps ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Ostalo ^c	3% (3/103)	0/98

a. Analiza djelotvornosti uključuje 6 ispitanika s infekcijom rekombinantnim genotipom 2/1 HCV-a.

b. Nazivnik za relaps je broj ispitanika s HCV RNK < donje granice kvantifikacije na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

c. Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

Tablica 12 prikazuje analizu prisutnosti ciroze i odgovora na prethodno liječenje HCV-a u podskupinama prema genotipu.

Tablica 12: Stope SVR12 za odabrane podskupine prema genotipu u ispitivanju FUSION

	Genotip 2		Genotip 3	
	SOF+RBV 12 tjedana (n = 39)	SOF+RBV 16 tjedana (n = 35)	SOF+RBV 12 tjedana (n = 64)	SOF+RBV 16 tjedana (n = 63)
Ciroza				
Ne	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Da	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Odgovor na prethodno liječenje HCV-a				
Relaps	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Bez odgovora	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Odrasli koji prethodno nisu i oni koji jesu bili liječeni - VALENCE (ispitivanje 133)

VALENCE je bilo ispitivanje faze 3 u kojem se procijenio sofosbuvir u kombinaciji s ribavirinom primjenjivanim na temelju tjelesne težine u liječenju infekcije genotipovima 2 ili 3 HCV-a u ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni i ispitanika koji nisu postigli SVR uz prethodno liječenje temeljeno na interferonu, uključujući ispitanike s kompenziranom cirozom. Ispitivanje je bilo ustrojeno kao izravna usporedba sofosbuvira i ribavirina naspram placeba tijekom 12 tjedana. Međutim, na temelju podataka koji su se pojavili, uklonilo se maskiranje u ispitivanju i svi ispitanici s genotipom 2 HCV-a nastavili su primati sofosbuvir i ribavirin tijekom 12 tjedana, dok je liječenje ispitanika s genotipom 3 HCV-a bilo produljeno na 24 tjedna. U vrijeme ove promjene već je jedanaest ispitanika s genotipom 3 HCV-a bilo završilo liječenje sofosbuvikom i ribavirinom tijekom 12 tjedana.

Medijan dobi liječenih ispitanika (n = 419) bio je 51 godina (raspon: 19 do 74); 60% ispitanika bili su muškarci; medijan indeksa tjelesne mase iznosio je 25 kg/m² (raspon: 17 do 44 kg/m²); srednja vrijednost početne razine HCV RNK bila je 6,4 log₁₀ IU/ml; 21% imalo je cirozu; 78% imalo je HCV-genotip 3; 65% je prethodno imalo relaps. Tablica 13 prikazuje stope odgovora u terapijskim skupinama koje su primale sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana i 24 tjedna.

Ispitanici koji su primali placebo nisu uključeni u tablice, budući da nijedan nije postigao SVR12.

Tablica 13: Stope odgovora u ispitivanju VALENCE

	Genotip 2 SOF+RBV 12 tjedana (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 12 tjedana (n = 11)	Genotip 3 SOF+RBV 24 tjedna (n = 250)
Ukupni SVR12	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Ishod u ispitanika bez SVR12			
Virološki neuspjeh uz liječenje	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Relaps ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Ostalo ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Nazivnik za relaps je broj ispitanika s HCV RNK < donje granice kvantifikacije na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

b. Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

Tablica 14 prikazuje analizu prisutnosti ciroze i prethodne izloženosti liječenju HCV-a u podskupinama prema genotipu.

Tablica 14: Stope SVR12 za odabrane podskupine prema genotipu u ispitivanju VALENCE

	Genotip 2 SOF+RBV 12 tjedana (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 24 tjedna (n = 250)
Ispitanici koji prethodno nisu bili liječeni	97% (31/32)	93% (98/105)
Bez ciroze	97% (29/30)	93% (86/92)
S cirozom	100% (2/2)	92% (12/13)
Prethodno liječeni ispitanici	90% (37/41)	77% (112/145)
Bez ciroze	91% (30/33)	85% (85/100)
S cirozom	88% (7/8)	60% (27/45)

Podudarnost između SVR12 i SVR24

Podudarnost između SVR12 i SVR24 (održanog virološkog odgovora 24 tjedna nakon završetka liječenja) nakon liječenja sofosbuvikom u kombinaciji s ribavirinom ili ribavirinom i pegiliranim interferonom pokazuje pozitivnu prediktivnu vrijednost od 99% i negativnu prediktivnu vrijednost od 99%.

Klinička djelotvornost i sigurnost u posebnim populacijama

Bolesnici istodobno zaraženi HCV/HIV-om – PHOTON-1 (ispitivanje 123)

Sofosbuvir je bio ispitan u otvorenom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala sigurnost i djelotvornost 12 tjedana ili 24 tjedna liječenja sofosbuvikom i ribavirinom u ispitanika s kroničnim hepatitisom C uzrokovanim genotipom 1, 2 ili 3 i istodobnom infekcijom virusom HIV-1. Ispitanici s infekcijom genotipom 2 ili 3 prethodno nisu ili jesu bili liječeni, dok ispitanici s genotipom 1 prethodno nisu bili liječeni. Liječenje je trajalo 12 tjedana u ispitanika s infekcijom genotipom 2 ili 3 HCV-a koji prethodno nisu bili liječeni, a 24 tjedna u prethodno liječenih ispitanika s infekcijom genotipom 3 HCV-a, kao i ispitanika s infekcijom genotipom 1 HCV-a. Ispitanici su primali 400 mg sofosbuvira i ribavirin na temelju tjelesne težine (1000 mg za ispitanike tjelesne težine < 75 kg ili 1200 mg za ispitanike tjelesne težine ≥ 75 kg). Ispitanici ili nisu primali antiretrovirusnu terapiju i imali su broj CD4+ stanica > 500 stanica/mm³ ili su imali virološki potisnut HIV-1 i broj CD4+ stanica > 200 stanica/mm³. U vrijeme uključivanja, 95% ispitanika primalo je antiretrovirusnu terapiju. Preliminarni podaci o SVR12 dostupni su za 210 ispitanika.

Tablica 15 prikazuje stope odgovora prema genotipu i izloženosti prethodnom liječenju HCV-a

Tablica 15: Stope odgovora u ispitivanju PHOTON-1

	Ispitanici s genotipom 2/3 koji prethodno nisu liječeni SOF+RBV 12 tjedana (n = 68)	Ispitanici s genotipom 2/3 koji su prethodno liječeni SOF+RBV 24 tjedna (n = 28)	Ispitanici s genotipom 1 koji prethodno nisu liječeni SOF+RBV 24 tjedna (n = 114)
Ukupni SVR12	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Ishod u ispitanika bez SVR12			
Virološki neuspjeh uz liječenje	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Relaps ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Ostalo ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Nazivnik za relaps je broj ispitanika s HCV RNK < donje granice kvantifikacije na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

b. Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

Tablica 16 prikazuje analizu prisutnosti ciroze u podskupinama prema genotipu

Tablica 16: Stope SVR12 za odabrane podskupine prema genotipu u ispitivanju PHOTON-1

	genotip 2 HCV-a		genotip 3 HCV-a	
	SOF+RBV 12 tjedana TN (n = 26)	SOF+RBV 24 tjedna TE (n = 15)	SOF+RBV 12 tjedana TN (n = 42)	SOF+RBV 24 tjedna TE (n = 13)
Ukupno	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Bez ciroze	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
S cirozom	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN = prethodno nisu liječeni; TE = prethodno liječeni.

Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre – ispitivanje 2025

Sofosbuvir je bio ispitan u ispitanika zaraženih HCV-om prije transplantacije jetre u otvorenom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala sigurnost i djelotvornost sofosbuvira i ribavirina primijenjenih prije transplantacije kako bi se spriječila ponovna infekcija HCV-om nakon transplantacije. Primarni ishod ispitivanja bio je virološki odgovor nakon transplantacije (pTVR, HCV RNK < donje granice kvantifikacije u 12. tjednu nakon transplantacije). Ispitanici zaraženi HCV-om, bez obzira na genotip, s hepatocelularnim karcinomom (HCC) koji su zadovoljavali kriterije MILAN primali su 400 mg sofosbuvira i 1000-1200 mg ribavirina dnevno tijekom najviše 24 tjedna, naknadno produljeno na 48 tjedana, ili do trenutka transplantacije jetre, što god je bilo prije.

Privremena analiza bila je provedena na 61 ispitaniku koji je primao sofosbuvir i ribavirin; većina ispitanika imala je HCV-genotip 1, 44 ispitanika imalo CPT stadij A, a 17 ispitanika imalo je CPT stadij B. Od 61 ispitanika, u 44 ispitanika transplantacija jetre obavljena je nakon najviše 48 tjedana liječenja sofosbuvir i ribavirinom; 41 je imao HCV RNK < donje granice kvantifikacije u vrijeme transplantacije (LLOQ). Stope virološkog odgovora u 41 ispitanika s transplantiranom jetrom i HCV RNK < donje granice kvantifikacije opisane su u tablici 17. Trajanje virološke supresije prije transplantacije bilo je najjači prediktivni čimbenik za pTVR u onih koji su imali HCV RNK < donje granice kvantifikacije u vrijeme transplantacije.

Tablica 17: Virološki odgovor nakon transplantacije u ispitanika s HCV RNK < donje granice kvantifikacije u vrijeme transplantacije jetre

	12. tjedan nakon transplantacije (pTVR)^b
Virološki odgovor u ispitanika koji su se mogli procijeniti ^a	23/37 (62%)

a. Ispitanici koji su se mogli procijeniti definirani su kao oni koji su postigli određenu vremensku točku u vrijeme privremene analize.

b. pTVR: virološki odgovor nakon transplantacije (HCV RNK < donje granice kvantifikacije u 12. tjednu nakon postupka).

U bolesnika koji su prekinuli terapiju nakon 24 tjedna, sukladno planu ispitivanja, stopa relapsa iznosila je 11/15.

Bolesnici kojima je transplantirana jetra – ispitivanje 0126

Sofosbuvir je bio ispitan u otvorenom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala sigurnost i djelotvornost liječenja sofosbuvir i ribavirinom u trajanju od 24 tjedna u bolesnika s kroničnim hepatitisom C kojima je transplantirana jetra. Pogodni ispitanici bili su u dobi od ≥ 18 godina i jetra im je bila transplantirana 6 do 150 mjeseci prije probira. Ispitanici su na probiru imali HCV RNK $\geq 10^4$ IU/ml i dokumentiran dokaz kronične infekcije HCV-om prije transplantacije. Početna dnevna doza ribavirina bila je 400 mg podijeljena u dvije doze. Ako su se u ispitanika razine hemoglobina održale na ≥ 12 g/dl, doza ribavirina bila je povišena u 2. i 4. tjednu te nakon toga svaka 4 tjedna sve dok nije postignuta odgovarajuća doza prema tjelesnoj težini (1000 mg na dan u ispitanika tjelesne težine < 75 kg, a 1200 mg na dan u ispitanika tjelesne težine ≥ 75 kg). Medijan doze ribavirina iznosio je 600 mg-800 mg na dan od 4. do 24. tjedna.

Bilo je uključeno 40 ispitanika (33 s infekcijom HCV-om genotipa 1, 6 s infekcijom HCV-om genotipa 3 i 1 s infekcijom HCV-om genotipa 4), od kojih je 35 prethodno bilo neuspješno liječeno terapijom temeljenom na interferonu, a 16 je imalo cirozu. Dvadeset i osam od 40 (70%) ispitanika postiglo je SVR12: 22/33 (73%) s infekcijom HCV-om genotipa 1, 6/6 (100%) s infekcijom HCV-om genotipa 3 i 0/1 (0%) s infekcijom HCV-om genotipa 4. Svi ispitanici koji su postigli SVR12 postigli su i SVR24 i SVR48.

Pregled ishoda liječenja prema terapijskom režimu i trajanju, usporedba ispitivanja

Sljedeće tablice (od tablice 18 do tablice 21) prikazuju podatke iz ispitivanja faze 2 i faze 3 koji su važni za doziranje kako bi se pomoglo kliničarima da odrede najbolji režim za pojedinog bolesnika.

Tablica 18: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 1 HCV-a

Populacija bolesnika (broj/naziv ispitivanja)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopa SVR12 % (n/N)
Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tjedana	Ukupno	90% (262/292)
		Genotip 1a	92% (206/225)
		Genotip 1b	83% (55/66)
		Bez ciroze	93% (253/273)
		S cirozom	80% (43/54)
Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om, a koji prethodno nisu bili liječeni (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tjedna	Ukupno	76% (87/114)
		Genotip 1a	82% (74/90)
		Genotip 1b	54% (13/24)
		Bez ciroze	77% (84/109)
		S cirozom	60% (3/5)

Populacija bolesnika (broj/naziv ispitivanja)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopa SVR12 % (n/N)
Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (QUANTUM ^b i 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 tjedna	Ukupno ^c	65% (104/159)
		Genotip 1a ^c	69% (84/121)
		Genotip 1b ^c	53% (20/38)
		Bez ciroze ^c	68% (100/148)
		S cirozom ^c	36% (4/11)

n = broj ispitanika s odgovorom SVR12; N = ukupni broj ispitanika u skupini.

a. Za prethodno liječene bolesnike s infekcijom genotipom 1 HCV-a ne postoje podaci za kombinaciju sofosbuvira, peginterferona i ribavirina. Potrebno je razmotriti mogućnost liječenja tih bolesnika i mogućnost produljenja trajanja terapije sofosbuvikom, peginterferonom i ribavirinom na više od 12 tjedana do najviše 24 tjedna, osobito u podskupina s jednim ili više čimbenika koji se otprije povezuju s nižim stopama odgovora na terapiju temeljenu na interferonu (*prethodni izostanak odgovoraterapiju peginterferonom alfa i ribavirinom, uznapredovala fibroza/ciroza, visoke početne koncentracije virusa, crna rasa, ne-CC genotip IL28B*).

b. Ovo su eksplorativna ispitivanja ili ispitivanja faze 2. Ishode treba tumačiti s oprezom, zbog malog broja ispitanika i zato što odabir bolesnika može utjecati na stope SVR-a.

c. Sažeti podaci iz oba ispitivanja.

Tablica 19: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 2 HCV-a

Populacija bolesnika (broj/naziv ispitivanja)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopa SVR12 % (n/N)
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	95% (69/73)
		Bez ciroze	97% (59/61)
		S cirozom	83% (10/12)
Bolesnici koji nisu podnosili interferon, nisu bili pogodni za liječenje interferonom ili nisu dali pristanak za liječenje interferonom (POSITRON)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	93% (101/109)
		Bez ciroze	92% (85/92)
		S cirozom	94% (16/17)
Prethodno liječeni bolesnici (FUSION)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	82% (32/39)
		Bez ciroze	90% (26/29)
		S cirozom	60% (6/10)
Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	97% (31/32)
		Bez ciroze	97% (29/30)
		S cirozom	100% (2/2)
Prethodno liječeni bolesnici (VALENCE)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	90% (37/41)
		Bez ciroze	91% (30/33)
		S cirozom	88% (7/8)
Prethodno liječeni bolesnici (FUSION)	SOF+RBV 16 tjedana	Ukupno	89% (31/35)
		Bez ciroze	92% (24/26)
		S cirozom	78% (7/9)
Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om, a koji prethodno nisu liječeni (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	88% (23/26)
		Bez ciroze	88% (22/25)
		S cirozom	100% (1/1)
Prethodno liječeni bolesnici koji su istodobno zaraženi HIV-om (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tjedna	Ukupno ^a	93% (14/15)
		Bez ciroze ^a	92% (12/13)
		S cirozom ^a	100% (2/2)
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni (ELECTRON ^b i PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tjedana	Ukupno ^c	96% (25/26)

Populacija bolesnika (broj/naziv ispitivanja)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopa SVR12 % (n/N)
Prethodno liječeni bolesnici (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tjedana	Ukupno	96% (22/23)
		Bez ciroze	100% (9/9)
		S cirozom	93% (13/14)

n = broj ispitanika s odgovorom SVR12; N = ukupni broj ispitanika u skupini.

a. Ovi su preliminarni podaci.

b. Ovo su eksplorativna ispitivanja ili ispitivanja faze 2. Ishode treba tumačiti s oprezom, zbog malog broja ispitanika i zato što odabir bolesnika može utjecati na stope SVR-a. U ispitivanju ELECTRON (N = 11), trajanje liječenja peginterferonom alfa kretalo se u rasponu od 4 do 12 tjedana u kombinaciji sa sofosbuvrom + ribavirinom.

c. Svi bolesnici u ova dva ispitivanja bili su bez ciroze.

Tablica 20: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 3 HCV-a

Populacija bolesnika (broj/naziv ispitivanja)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopa SVR12 % (n/N)
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	56% (102/183)
		Bez ciroze	61% (89/145)
		S cirozom	34% (13/38)
Bolesnici koji nisu podnosili interferon, nisu bili pogodni za liječenje interferonom ili nisu dali pristanak za liječenje interferonom (POSITRON)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	61% (60/98)
		Bez ciroze	68% (57/84)
		S cirozom	21% (3/14)
Prethodno liječeni bolesnici (FUSION)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	30% (19/64)
		Bez ciroze	37% (14/38)
		S cirozom	19% (5/26)
Prethodno liječeni bolesnici (FUSION)	SOF+RBV 16 tjedana	Ukupno	62% (39/63)
		Bez ciroze	63% (25/40)
		S cirozom	61% (14/23)
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tjedna	Ukupno	93% (98/105)
		Bez ciroze	94% (86/92)
		S cirozom	92% (12/13)
Prethodno liječeni bolesnici (VALENCE)	SOF+RBV 24 tjedna	Ukupno	77% (112/145)
		Bez ciroze	85% (85/100)
		S cirozom	60% (27/45)
Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om, a koji prethodno nisu bili liječeni (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	67% (28/42)
		Bez ciroze	67% (24/36)
		S cirozom	67% (4/6)
Prethodno liječeni bolesnici koji su istodobno zaraženi HIV-om (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tjedna	Ukupno ^a	92% (12/13)
		Bez ciroze ^a	100% (8/8)
		S cirozom ^a	80% (4/5)
Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (ELECTRON ^b i PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tjedana	Ukupno ^c	97% (38/39)
Prethodno liječeni bolesnici (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tjedana	Ukupno	83% (20/24)
		Bez ciroze	83% (10/12)
		S cirozom	83% (10/12)

n = broj ispitanika s odgovorom SVR12; N = ukupni broj ispitanika u skupini.

a. Ovo su preliminarni podaci.

b. Ovo su eksplorativna ispitivanja ili ispitivanja faze 2. Ishode treba tumačiti s oprezom, zbog malog broja ispitanika i zato što odabir bolesnika može utjecati na stope SVR-a. U ispitivanju ELECTRON (N = 11), trajanje liječenja peginterferonom alfa kretalo se u rasponu od 4 do 12 tjedana u kombinaciji sa sofosbuvikom + ribavirinom.

c. Svi bolesnici u ova dva ispitivanja bili su bez ciroze.

Tablica 21: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 4, 5 i 6 HCV-a

Populacija bolesnika (broj/naziv ispitivanja)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopa SVR12 % (n/N)
Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tjedana	Ukupno	97% (34/35)
		Bez ciroze	100% (33/33)
		S cirozom	50% (1/2)

n = broj ispitanika s odgovorom SVR12; N = ukupni broj ispitanika u skupini

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka sofosbuvir u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju kroničnog hepatitisa C (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sofosbuvir je nukleotidni predlijek koji se opsežno metabolizira. Aktivni metabolit stvara se u hepatocitima i nije opažen u plazmi. Glavni (> 90%) metabolit, GS-331007, nije aktivan. Stvara se slijednim i usporednim putevima nastanka aktivnog metabolita.

Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva sofosbuvira i glavnog cirkulirajućeg metabolita GS-331007 ocijenjena su u zdravih odraslih ispitanika i u ispitanika s kroničnim hepatitisom C. Nakon peroralne primjene, sofosbuvir se brzo apsorbirao i vršna koncentracija u plazmi opažena je ~0,5-2 sata nakon doze, bez obzira na razinu doze. Vršna koncentracija GS-331007 u plazmi bila je opažena 2 do 4 sata nakon doze. Na temelju analize populacijske farmakokinetike u ispitanika s genotipovima 1 do 6 HCV-infekcije (n = 986), AUC₀₋₂₄ za sofosbuvir u stanju dinamičke ravnoteže bio je 1010 ng•h/ml, a za GS-331007 7200 ng•h/ml. U odnosu na zdrave ispitanike (n = 284), AUC₀₋₂₄ sofosbuvira bio je 57% viši, a GS-331007 39% niži u ispitanika zaraženih HCV-om.

Utjecaj hrane

U odnosu na stanje natašte, primjena jedne doze sofosbuvira sa standardiziranim obrokom bogatim mastima usporila je brzinu apsorpcije sofosbuvira. Opseg apsorpcije sofosbuvira bio je približno povećan 1,8 puta, uz malo učinka na vršnu koncentraciju. Izloženost GS-331007 nije bila promijenjena u prisutnosti obroka bogatog mastima.

Distribucija

Sofosbuvir nije supstrat jetrenih prijenosnika za unos tvari, polipeptida za prijenos organskih aniona (OATP) 1B1 ili 1B3 i prijenosnika organskih kationa (OCT) 1. Iako je podložan aktivnoj tubularnoj sekreciji, GS-331007 nije supstrat bubrežnih prijenosnika uključujući prijenosnik organskih aniona (OAT) 1 ili 3, OCT 2, MRP2, P-gp, BCRP ili MATE1. Sofosbuvir i GS-331007 nisu inhibitori prijenosnika lijekova P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 i OCT1. GS-331007 nije inhibitor OAT1, OCT2 i MATE1.

Sofosbuvir je približno 85% vezan za proteine ljudske plazme (podaci *ex vivo*) i vezanje ne ovisi o koncentraciji lijeka u rasponu 1 µg/ml do 20 µg/ml. Vezanje GS-331007 za proteine u ljudskoj plazmi bilo je minimalno. Nakon jedne doze od 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvira u zdravih ispitanika, omjer ¹⁴C-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu bio je približno 0,7.

Biotransformacija

Sofosbuvir se opsežno metabolizira u jetri i nastaje farmakološki aktivan nukleozidni analog trifosfat GS-461203. Put metaboličke aktivacije uključuje sekvencionalnu hidrolizu karboksilnog estera koju kataliziraju ljudski katepsin A (CatA) ili karboksilesteraza 1 (CES1) i cijepanje fosforamidata histidinskim trijadnim proteinom 1 koji veže nukleotide (engl. *histidine triad nucleotide-binding protein 1* - HINT1) za kojom slijedi fosforilacija putem biosinteze pirimidinskih nukleotida. Defosforilacija dovodi do stvaranja nukleozidnog metabolita GS-331007 koji se ne može učinkovito ponovno fosforilirati i nema anti-HCV djelovanje *in vitro*. Sofosbuvir i GS-331007 nisu supstrati ili inhibitori UGT1A1 ili enzima CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6.

Nakon jedne peroralne doze od 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvira, sofosbuvir i GS-331007 činili su približno 4% odnosno > 90% sistemske izloženosti tvarima povezanim s lijekom (zbroy molekularnoj težini prilagođenog AUC sofosbuvira i njegovih metabolita).

Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze od 400 mg [^{14}C]-sofosbuvira, srednja vrijednost ukupno otkrivene doze bila je veća od 92% i sastojala se od približno 80% one otkrivene u mokraći, 14% u stolici i 2,5% u izdahnutom zraku. Veći dio doze sofosbuvira otkrivene u mokraći činio je GS-331007 (78%), dok je 3,5% bilo otkriveno kao sofosbuvir. Ovi podaci pokazuju da je bubrežni klirens glavni put eliminacije GS-331007 s time da se veliki dio izlučuje aktivno. Medijan terminalnog poluvijeka sofosbuvira iznosio je 0,4 sata, a GS-331007 27 sati.

Linearnost/nelinearnost

Linearnost doze sofosbuvira i njegovog primarnog metabolita, GS-331007, bila je procijenjena u zdravih ispitanika natašte. AUC sofosbuvira i GS-331007 bili su gotovo proporcionalni dozi u rasponu doza od 200 mg do 400 mg.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Spol i rasa

Nisu utvrđene nikakve klinički važne razlike u farmakokinetici sofosbuvira i GS-331007 zbog spola ili rase.

Starije osobe

Analiza populacijske farmakokinetike u ispitanika zaraženih HCV-om pokazala je da unutar analiziranog raspona dobi (19 do 75 godina), dob nije imala klinički važan učinak na izloženost sofosbuviru i GS-331007. Klinička ispitivanja sofosbuvira uključila su 65 ispitanika u dobi od 65 i više godina. Stope odgovora opažene za ispitanike u dobi iznad 65 godina bile su slične onima u mlađih ispitanika u svim terapijskim skupinama.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana u HCV-negativnih ispitanika s blagim ($\text{eGFR} \geq 50$ i < 80 ml/min/1,73m²), umjerenim ($\text{eGFR} \geq 30$ i < 50 ml/min/1,73m²), teškim oštećenjem bubrega ($\text{eGFR} < 30$ ml/min/1,73 m²) i ispitanika s završnim stadijem bolesti bubrega koji su trebali hemodijalizu, nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira. U odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom bubrega ($\text{eGFR} > 80$ ml/min/1,73 m²), AUC_{0-inf} sofosbuvira bio je 61%, 107% odnosno 171% viši kod blagog, umjerenog odnosno teškog oštećenja funkcije bubrega, dok je AUC_{0-inf} GS-331007 bio 55%, 88% odnosno 451% viši. U ispitanika s završnim stadijem bolesti bubrega, u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom bubrega, AUC_{0-inf} sofosbuvira bio je 28% viši kad se doza sofosbuvira dala 1 sat prije hemodijalize u usporedbi sa 60% višim vrijednostima kad se doza sofosbuvira dala 1 sat nakon hemodijalize. AUC_{0-inf} GS-331007 u ispitanika s završnim stadijem bolesti bubrega nije se mogao pouzdano utvrditi. Međutim, podaci pokazuju najmanje 10 odnosno 20 puta veću izloženost GS-331007 u ispitanika s završnim stadijem bolesti bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega kad se Sovaldi primijenio 1 sat prije odnosno 1 sat nakon hemodijalize.

Hemodijalizom se može učinkovito odstraniti glavni cirkulirajući metabolit GS-331007 (omjer ekstrakcije 53%). Tijekom 4 sata hemodijalize uklonilo se približno 18% primijenjene doze. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Sigurnost Sovaldija nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana nakon 7 dana doziranja 400 mg sofosbuvira u ispitanika zaraženih HCV-om s umjerenim i teškim oštećenjem jetre (CPT stadij B i C). U odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom, AUC₀₋₂₄ sofosbuvira bio je 126% odnosno 143% viši kod umjerenog i teškog oštećenja funkcije jetre, dok je AUC₀₋₂₄ GS-331007 bio 18% odnosno 9% viši. Analiza populacijske farmakokinetike u ispitanika zaraženih HCV-om pokazala je da ciroza nije imala klinički važan utjecaj na izloženost sofosbuviru i GS-331007. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika sofosbuvira i GS-331007 u pedijatrijskih ispitanika nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Pokazalo se da djelotvornost, u smislu brzog virološkog odgovora, korelira s izloženosti kako sofosbuviru tako i GS-331007. Međutim, nijedan od njih nije se općenito pokazao kao zamjenski biljeg za djelotvornost (SVR12) kod terapijske doze od 400 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u štakora i psa, visoke doze diastereomerne mješavine u omjeru 1:1 uzrokovale su štetne učinke na jetru (pas) i srce (štakor) i gastrointestinalne reakcije (pas). Izloženost sofosbuviru u ispitivanjima na glodavcima nije se mogla otkriti, vjerojatno zbog jake aktivnosti esteraze; međutim, izloženost glavnom metabolitu GS-331007 u štetnoj dozi bila je 29 puta (štakor) i 123 puta (pas) veća od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira. U ispitivanjima kronične toksičnosti nisu opaženi nikakvi nalazi na jetri ili srcu kod izloženosti koja je 9 puta (štakor) i 27 puta (pas) veća od kliničke izloženosti.

Sofosbuvir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije pomoću limfocita iz ljudske periferne krvi i *in vivo* mišji mikronukleusni test.

Ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora ne pokazuju nikakvu kancerogenost sofosbuvira primijenjenog u dozama do 600 mg/kg na dan u miša i 750 mg/kg na dan u štakora. Izloženost GS-331007 u ovim ispitivanjima bila je do 30 puta (miš) i 15 puta (štakor) veća od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira.

Sofosbuvir nije imao učinaka na embriofetalnu održivost ili na plodnost u štakora i nije bio teratogen u ispitivanjima razvojne toksičnosti u štakora i kunića. Nisu zabilježeni štetni učinci na ponašanje, reprodukciju ili razvoj mladunčadi štakora. U ispitivanjima na kunićima izloženost sofosbuviru bila je 9 puta veća od očekivane kliničke izloženosti. U ispitivanjima na štakorima, izloženost sofosbuviru nije se mogla odrediti, ali granice izloženosti na temelju glavnog metabolita u ljudi bile su od 8 do 28 puta veće od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira.

Tvari koje potječu od sofosbuvira prolazile su kroz placentu u skotnih ženki štakora i u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)

celuloza, mikrokristalična (E460(i))

karmelozanatrij, umrežena

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3350 (E1521)

talk (E553b)

željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Sovaldi tablete isporučuju se u bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE), s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koje sadrže 28 filmom obloženih tableta sa sredstvom za sušenje od silika-gela i poliesterskom vatom.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bočicu s 28 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 84 (3 bočice s 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Velika Britanija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16 siječanj 2014

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se procijenilo ponovno pojavljivanje hepatocelularnog karcinoma povezanog s primjenom Sovaldi, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja sigurnosti, koristeći podatke koji proizlaze iz kohorte dobro definirane skupine bolesnika, na temelju dogovorenog protokola. Završno izvješće o ispitivanju treba dostaviti u drugom tromjesječju:	drugom tromjesječju 2021.godine

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE I KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

Sovaldi 400 mg filmom obložene tablete
sofosbuvir

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta.
84 (3 bočice s 28) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/894/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/894/002 84 (3 bočice s 28) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Sovaldi [samo vanjsko pakiranje]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Sovaldi 400 mg filmom obložene tablete sofosbuvir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Sovaldi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sovaldi
3. Kako uzimati Sovaldi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sovaldi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sovaldi i za što se koristi

Sovaldi sadrži djelatnu tvar sofosbuvir koji se daje za liječenje infekcije virusom hepatitisa C u odraslih u dobi od 18 godina i starijih.

Hepatitis C je virusna infekcija jetre. Ovaj lijek djeluje tako što smanjuje količinu virusa hepatitisa C u tijelu i nakon određenog razdoblja uklanja virus iz Vaše krvi.

Sovaldi se uvijek uzima s drugim lijekovima jer sam neće djelovati. Obično se uzima s:

- ribavirinom ili
- peginterferonom alfa i ribavirinom

Vrlo je važno da pročitate i upute o lijeku za druge lijekove koje ćete uzimati sa Sovaldijem. Ako imate bilo kakvih pitanja o ovim lijekovima, molimo da se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sovaldi

Nemojte uzimati Sovaldi

- Ako ste alergični na sofosbuvir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6 ove upute).

→ Ako se ovo odnosi na Vas, odmah obavijestite svog liječnika.

- **Ako trenutno uzimate neke od sljedećih lijekova:**
 - **rifampicin i rifabutin** (antibiotici koji se primjenjuju za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
 - **gospinu travu** (*Hypericum perforatum* – biljni pripravak koji se primjenjuje za liječenje depresije);
 - **karbamazepin, fenobarbital i fenitoin** (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja).

Upozorenja i mjere opreza

Sovaldi se uvijek uzima s drugim lijekovima (pogledajte dio 1 gore). Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek ako:

- trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali lijek amiodaron za liječenje nepravilnih otkucaja srca (Vaš liječnik može razmotriti zamjensko liječenje ako ste uzimali ovaj lijek)
- imate i druge tegobe s jetrom osim hepatitisa C, npr. ako čekate na transplantaciju jetre
- imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti
- imate tegobe s bubrežima. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako imate teške tegobe s bubrežima ili ste na bubrežnoj dijalizi, jer učinci lijeka Sovaldi na bolesnike s teškim tegobama s bubrežima nisu potpuno ispitani.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ako uzimate bilo kakve lijekove za srčane probleme i tijekom liječenja osjetite:

- nedostatak zraka ili pogoršanje već prisutnog nedostatka zraka
- ošamućenost
- lupanje srca
- nesvjesticu

Krvne pretrage

Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage prije, tijekom i nakon liječenja Sovaldijem. Razlog tome je taj da Vaš liječnik može:

- odlučiti koje još lijekove trebate uzimati sa Sovaldijem i koliko dugo;
- potvrditi da Vam liječenje djeluje i da više nemate virus hepatitisa C.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima u dobi ispod 18 godina. Primjena lijeka Sovaldi u djece i adolescenata nije još ispitana.

Drugi lijekovi i Sovaldi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne pripravke i lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta.

Varfarin i drugi slični lijekovi pod nazivom antagonisti vitamina K koji se primjenjuju za razrjeđivanje krvi. Vaš će liječnik možda trebati povećati učestalost krvnih pretraga kako bi provjerio kako se Vaša krv zgrušava.

Osobito nemojte uzimati Sovaldi ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- okskarbazepin (lijeak koji se primjenjuje za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja);
- modafinil (lijeak koji se primjenjuje za liječenje osoba s narkolepsijom kako bi im pomogao da останu budni).

To je zato što oni mogu oslabiti djelovanje lijeka Sovaldi.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- amiodaron, koji se koristi za liječenje nepravilnih otkucaja srca.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako niste sigurni.

Trudnoća i kontracepcija

Trudnoća se mora izbjegavati kod primjene lijeka Sovaldi zajedno s ribavirinom. Ribavirin može izazvati teška oštećenja kod nerođenog djeteta. Stoga, Vi i Vaš(a) partner(ica) morate poduzeti posebne mjere opreza tijekom spolnih odnosa ako postoji mogućnost nastanka trudnoće.

- Sovaldi se obično primjenjuje zajedno s ribavirinom. Ribavirin može izazvati oštećenja kod nerođenog djeteta. Stoga je vrlo važno da Vi (ili Vaša partnerica) **ne zatrudnite** tijekom ove terapije.
- Vi ili Vaš(a) partner(ica) morate primjenjivati učinkovitu metodu kontrole začeća **tijekom i nakon liječenja**. Vrlo je važno da izrazito pažljivo pročitate dio “Trudnoća” u uputi o lijeku za ribavirin. Upitajte liječnika koja je učinkovita metoda kontracepcije pogodna za Vas.
- Ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite tijekom liječenja lijekom Sovaldi ili u mjesecima nakon liječenja, morate se **odmah obratiti liječniku**.

Dojenje

Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom Sovaldi. Nije poznato prelazi li sofosbuvir, djelatna tvar u lijeku Sovaldi, u majčino mlijeko kod ljudi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kad su uzimali Sovaldi zajedno s drugim lijekovima za liječenje infekcije hepatitisom C, bolesnici su prijavili umor, omaglicu, zamagljen vid i smanjenu pozornost. Ako imate neku od ovih nuspojava, nemojte upravljati vozilima niti rukovati ikakvim alatima ili strojevima.

3. Kako uzimati Sovaldi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza

Preporučena doza je **jedna tableta jedanput na dan** s hranom. Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Sovaldi.

Tabletu progutajte cijelu. Nemojte žvakati, drobiti niti lomiti tabletu, jer je vrlo gorkog okusa. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako imate poteškoće s gutanjem tableta.

Sovaldi uvijek treba uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv hepatitisa C.

Ako povratite u razdoblju **kraćem od 2 sata** nakon uzimanja Sovaldija, uzmite drugu tabletu. Ako povratite nakon **više od 2 sata** nakon uzimanja lijeka, ne trebate uzeti drugu tabletu prije sljedeće prema redovitom rasporedu.

Ako uzmete više Sovaldija nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze, trebate se odmah obratiti svom liječniku ili otići u najbližu hitnu službu po savjet. Ponesite bočicu s tabletama sa sobom tako da možete lako opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Sovaldi

Važno je da ne propustite uzeti dozu ovog lijeka.

Ako propustite uzeti dozu:

- **i to opazite u roku od 18 sati** od vremena kad obično uzimate Sovaldi, morate što prije uzeti tabletu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

- **i to opazite nakon što je prošlo 18 sati ili više** od vremena kad obično uzimate Sovaldi, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u malom vremenskom razmaku).

Nemojte prestati uzimati Sovaldi

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam je tako rekao liječnik. Vrlo je važno da dovršite cijelu kuru liječenja kako bi lijekovi imali najveću mogućnost izliječiti infekciju virusom hepatitisa C.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kada uzimate Sovaldi u kombinaciji s drugim lijekom za liječenje infekcije virusom hepatitisa C (što uključuje daklatavir, simeprevir i ledipasvir) i amiodaron (lijek koji se primjenjuje kod srčanih tegoba), možete imati jednu ili više niže navedenih nuspojava:

- usporene ili nepravilne otkucaje srca ili tegobe sa srčanim ritmom
- nedostatak zraka ili pogoršanje već prisutnog nedostatka zraka

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako opazite neku od gore navedenih nuspojava tijekom liječenja.

Kad uzmete Sovaldi s ribavirinom ili peginterferonom alfa i ribavirinom, možete dobiti jednu ili više sljedećih nuspojava:

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica, zimica, simptomi nalik gripi
- proljev, mučnina, povraćanje
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- umor i razdražljivost
- glavobolja
- osip, svrbež kože
- gubitak apetita
- omaglica
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- nedostatak zraka, kašalj

Krvne pretrage također mogu pokazati:

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija); znakovi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka pri fizičkom naporu
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (neutropenija); znakovi mogu uključivati učestalije infekcije nego obično, uključujući vrućice i zimice ili upalu grla ili ranice u ustima
- smanjen broj krvnih pločica
- promjene u jetri (koje pokazuju povišene količine tvari koja se zove bilirubin u krvi)

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- promjene raspoloženja, deprimiranost, tjeskobnost i uznemirenost
- zamagljen vid
- jake glavobolje (migrena), gubitak pamćenja, gubitak koncentracije
- gubitak na tjelesnoj težini
- nedostatak zraka kod fizičkog napora
- nelagoda u trbuhu, zatvor, suha usta, probavne tegobe, povrat želučane kiseline
- ispadanje kose i prorijeđena kosa

- suha koža
- bol u leđima, mišićni grčevi
- bol u prsnom košu, osjećaj slabosti
- prehlada (nazofaringitis)

→ Ako neka od nuspojava postane ozbiljna, obavijestite svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sovaldi

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza {Rok valjanosti}. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sovaldi sadrži

- **Djelatna tvar je** sofosbuvir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira.
- **Drugi sastojci su**
Jezgra tablete:
 manitol, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Film ovojnica:
 poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid, makrogol 3350, talk, žuti željezov oksid.

Kako Sovaldi izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete su žute tablete u obliku kapsule, s utisnutim "GSI" na jednoj strani i "7977" na drugoj strani.

Jedna bočica sadrži silika-gel kao sredstvo za sušenje koje se mora držati u bočici kao pomoć u zaštiti tableta. Silika-gel kao sredstvo za sušenje nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bočicu s 28 filmom obloženih tableta i 84 (3 bočice s 28) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Gilead Sciences International Ltd.
 Cambridge
 CB21 6GT
 Velika Britanija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.