

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sovaldi 400 mg filmdoboz

Sovaldi 200 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Sovaldi 400 mg filmdoboz

400 mg szofoszbuvirt tartalmaz filmdobozként.

Sovaldi 200 mg filmdoboz

200 mg szofoszbuvirt tartalmaz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz.

Sovaldi 400 mg filmdoboz

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

Sovaldi 200 mg filmdoboz

Sárga, ovális, körülbelül 15 mm × 8 mm méretű filmdoboz, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „200” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Sovaldi felnőttek és legalább 3 éves gyermekek és serdülők számára javallott krónikus hepatitis C (CHC) kezelésére, más gyógyszerekkel kombinációban (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

A Sovaldi ajánlott adagja felnőtteknél egy 400 mg-os tablettát, szájon át, naponta egyszer, étkezés közben bevéve (lásd 5.2 pont).

A Sovaldi ajánlott adagját a legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján kell meghatározni (a részleteket lásd a 2. táblázatban). A Sovaldi-t étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

A Sovaldi orális granulátum formájában is elérhető a krónikus HCV-fertőzés kezelésére legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél, akiknek a filmtabletta lenyelése nehézséget okoz. További információért lásd a Sovaldi 150 mg vagy 200 mg granulátum alkalmazási előírását.

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

1. táblázat: A Sovaldi kombinációs kezelés során ajánlott gyógyszerek és a kezelés időtartama a kezelésben részesülő felnőttek, serdülők és gyermekek számára

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

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

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

b. Megfontolandó a terápia időtartamának 12 héten túli, illetve legfeljebb 24 hétre történő esetleges meghosszabbítása, különösen azoknál az alacsonyabb válaszarányokkal járt együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhosis, magas kiindulási víruskoncentráció, fekete rassz, IL28B, nem CC genotípus, a terápiás válasz teljes hiánya a korábbi peginterferon alfa és ribavirin terápiára).

c. Felnőttek: testtömegalapú ribavirin-dózis (<75 kg = 1000 mg és ≥75 kg = 1200 mg); szájon át, két adagra osztva, étkezés közben kell bevenni.

d. A legalább 3 éves gyermekek és serdülők esetében a Sovaldi testtömegalapú adagolására vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza.

e. A legalább 3 éves gyermekek és serdülők esetében a ribavirin testtömegalapú adagolására vonatkozó ajánlásokat a 3. táblázat tartalmazza.

f. Lásd alább: Különleges betegcsoportok – Májtranszplantációra váró betegek.

2. táblázat: A Sovaldi tabletták* adagolása legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél

Testtömeg (kg)	A Sovaldi tabletták adagolása	Szofosbuvir napi adag
≥35	napi egyszer egy 400 mg-os tableta vagy napi egyszer két 200 mg-os tableta	400 mg/nap
17–<35	napi egyszer egy 200 mg-os tableta	200 mg/nap

*A Sovaldi granulátum formájában is rendelkezésre áll a CHC-ben szenvedő, legalább 3 éves gyermekek és serdülők kezelésére (lásd 5.1 pont). A 17 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél nem ajánlott a tableta szedése. További információért lásd a Sovaldi 150 mg vagy 200 mg granulátum alkalmazási előírását.

A legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél a ribavirin következő adagolása ajánlott; ebben az esetben a ribavirint napi két adagra kell felosztani, és étellel együtt kell bevenni:

3. táblázat: A ribavirin adagolására vonatkozó irányelvek a Sovaldi-val történő egyidejű alkalmazás esetén a HCV-fertőzött, legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél

Testtömeg kg (font)	RBV napi adag*
<47 (<103)	15 mg/ttkg/nap
47–49 (103–108)	600 mg/nap
50–65 (110–143)	800 mg/nap
66–80 (145–176)	1000 mg/nap
>81 (178)	1200 mg/nap

* A ribavirin napi adagolása testtömeg alapú, és szájon át kerül alkalmazásra, két egyenlő részletben, étkezés közben.

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

Az adag módosítása felnőttek esetén

A Sovaldi adagjának csökkentése nem javasolt.

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

Ha egy betegnél olyan súlyos mellékhatás jelentkezik, amely potenciálisan a ribavirinnel van összefüggésben, szükség szerint a mellékhatás megszűnéséig vagy súlyosságának csökkenéséig a ribavirin adagját módosítani kell, vagy a kezelést le kell állítani. A 4. táblázat az adagmódosítással, illetve a gyógyszer alkalmazásának megszakításával kapcsolatos irányelveket tartalmazza, amelyek alapjait a beteg hemoglobinszintje és kardiológiai állapota képezik.

4. táblázat: A ribavirin adagjának módosítására vonatkozó irányelvek a Sovaldi-val történő egyidejű alkalmazáshoz felnőttek esetén

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

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

Dózismódosítás legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél

A Sovaldi adagjának csökkentése nem javasolt.

Ha egy betegnél olyan súlyos mellékhatás jelentkezik, amely potenciálisan a ribavirinnel van összefüggésben, szükség szerint a mellékhatás megszűnéséig vagy súlyosságának csökkenéséig a ribavirin adagját módosítani kell, vagy a kezelést le kell állítani. A dózismódosításra és a kezelés megszakítására vonatkozó útmutatásért lásd a ribavirin alkalmazási előírásában foglaltakat.

Az adagolás megszakítása

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

Hányás és kimaradt adagok

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

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Veseelégtelenség

Enyhe vagy közepes fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem szükséges a Sovaldi adagjának módosítása.

Súlyos veseelégtelenségben (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) vagy hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease, ESRD) szenvedő betegeknél csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre biztonságossági adatok. A Sovaldi dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más releváns kezelési lehetőség (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

Májelégtelenség

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

Májtranszplantációra váró betegek

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

Májtranszplantált felnőttek

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

3 évesnél fiatalabb gyermekek

A Sovaldi biztonságosságát és hatásosságát 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A beteget tájékoztatni kell, hogy a tablettá(ka)t egészben nyelje le. A filmtablettá(ka)t a hatóanyag keserű íze miatt nem szabad megrágni vagy összetörni. A tablettá(ka)t étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

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

Súlyos bradycardia és szívblokk

Életet veszélyeztető, súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg a szofoszbuvirt tartalmazó terápiás protokollok alkalmazásakor, ha azokat amiodaronnal együttesen kapta a beteg. A bradycardia általában órákon–napokon belül kialakult, de a hosszabb idő elteltével jelentkező esetek többségét legfeljebb 2 héttel a HCV-kezelés elkezdése után figyelték meg.

Az amiodaron Sovaldi-kezelést kapó betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb választható antiaritmias kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, akkor az első 48 órában ajánlott a kardiális funkciók monitorozása fekvőbeteg-intézményben, ezt követően pedig a pulzusszám ellenőrzése napi rendszerességgel ambuláns körülmények között vagy önellenőrzéssel legalább a kezelés első 2 hetében.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknél is a fent részletezett szívmonitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron-kezelést, és el kell kezdeniük a Sovaldi-kezelést.

Mindegyik, az amiodaronnal egyidejűleg vagy röviddel azelőtt kezelt beteg figyelmét fel kell hívni a bradycardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

Egyidejű HCV- és HBV-fertőzés

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

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

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

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

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

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

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

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

Egyidejű alkalmazás egyéb, közvetlenül ható antivirális szerekkel HCV ellen

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

Terhesség és ribavirinnel egyidejűleg történő alkalmazás

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

Közepesen erős P-gp-induktorokkal történő alkalmazás

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

Alkalmazás cukorbetegségben

A cukorbetegség javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglykaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbeteg glükózsztátuszát szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a cukorbetegségre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vagy hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre biztonságossági adatok. A Sovaldi dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más releváns kezelési lehetőség (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont). Ha a Sovaldi-t ribavirinnel vagy peginterferon alfával/ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, akkor az 50 ml/perc

alatti kreatinin-clearance-szel rendelkező betegeket illetően el kell olvasni a ribavirin alkalmazási előírását (lásd még 5.2 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

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

K-vitamin-antagonistákkal kezelt betegek

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

Közvetlenül ható antivirális szerekkel végzett kezelés (DAA-kezelés) hatása a máj által metabolizált gyógyszerekre

A máj által metabolizált gyógyszerek (például immunszuppresszánsok, mint a kalcineurin-gátlók) farmakokinetikáját befolyásolhatják a DAA-kezelés során bekövetkező, a HCV-vírus clearance-ével összefüggő májfunkció-változások.

Egyéb interakciók

A Sovaldi és a potenciálisan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó gyógyszer-interakciós adatok az alábbi, 5. táblázatban kerültek összefoglalásra (ahol a legkisebb négyzetek mértani átlagának (GLSM) arányára vonatkozó 90%-os konfidenciaintervallum (CI) az előre meghatározott biológiai

egyenértékűségi határok között „↔”, felett „↑” vagy alatt „↓” volt). A táblázat nem tartalmaz minden információt.

5. táblázat: A Sovaldi és egyéb gyógyszerek közötti interakció

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANALEPTIKUMOK		
Modafinil	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a modafinil egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir koncentrációját, amely a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
ANTIARRITMIÁS SZEREK		
Amiodaron	Az amiodaron- és szofoszbuvir-koncentrációra gyakorolt hatás nem ismert.	Az amiodaron egyidejű alkalmazása szofoszbuvirt tartalmazó terápiával súlyos, tünetekkel járó bradycardiát eredményezhet. Csak akkor alkalmazza, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek a Sovaldi-val történő együttes alkalmazása esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.
ANTIKOAGULÁNSOK		
K-vitamin-antagonisták	A gyógyszer-kölcsönhatásokat nem vizsgálták.	Az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin-antagonista esetében. Erre a Sovaldi kezelés alatt bekövetkező májfunkció változás miatt van szükség.
ANTIKNVULZÁNSOK		
Fenobarbitál Fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a fenobarbitál, illetve a fenitoin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Karbamazepin	Szofoszbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C _{min} (NA) (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a karbamazepin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Oxkarbazepin	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Sovaldi és az oxkarbazepin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir koncentrációját, amely a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTIMIKOBAKTERIÁLIS SZEREK		
Rifampicin ^f (600 mg egyszeri adag)	<i>Szofoszbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C _{min} (NA) (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifabutin	<i>Szofoszbuvir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C _{min} (NA) (P-gp-indukció)	Amennyiben rifabutinnal egyidejűleg alkalmazzák, a Sovaldi adagjának módosítása nem szükséges.
Rifapentin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a rifapentin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir koncentrációját, amely a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a közönséges orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HCV ANTIVIRÁLIS SZEREK: HCV PROTEÁZ INHIBITOROK		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Szofoszbuvir (TPV) ↔ Szofoszbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV vagy BOC)	A Sovaldi boceprevirrel vagy telaprevirrel együtt történő alkalmazására vonatkozóan gyógyszer-gyógyszer interakciós adatok nem állnak rendelkezésre.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK		
Metadon ^f (metadon fenntartó kezelés [30-130 mg/nap])	<i>R-metadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-metadon</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és a metadont egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a metadon adagjának módosítása nem szükséges.
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin ^e (600 mg egyszeri adag)	<i>Ciklosporin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA) <i>Szofoszbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)	Az együttes alkalmazás elkezdésekor a szofoszbuvir, illetve a ciklosporin adagjának módosítása nem szükséges. Ezt követően szoros monitorozásra és a ciklosporin adagjának potenciális módosítására lehet szükség.
Takrolimus ^e (5 mg egyszeri adag)	<i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA) <i>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)	Az együttes alkalmazás elkezdésekor a szofoszbuvir, illetve a takrolimus adagjának módosítása nem szükséges. Ezt követően szoros monitorozásra és a takrolimus adagjának potenciális módosítására lehet szükség.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: REVERZ TRANZKRIPTÁZ GÁTLÓK		
Efavirenz ^f (napi egyszer 600 mg) ^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>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és az efavirenzt egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve az efavirenz adagjának módosítása nem szükséges.
Emtricitabin ^f (napi egyszer 200 mg) ^d	<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>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és az emtricitabint egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve az emtricitabin adagjának módosítása nem szükséges.
Tenofovir-dizoproxil ^f (napi egyszer 245 mg) ^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>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és a tenofovir-dizoproxilt egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a tenofovir-dizoproxil adagjának módosítása nem szükséges.
Rilpivirin ^f (napi egyszer 25 mg)	<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>Szofoszbuvir</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} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és a rilpivirint egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a rilpivirin adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: HIV PROTEÁZ GÁTLÓK		
Ritonavirral felerősített darunavir ^f (napi egyszer 800/100 mg)	<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>Szofoszbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és a darunavirt (ritonavirral felerősített) egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a darunavir adagjának módosítása nem szükséges.
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: INTEGRÁZ GÁTLÓK		
Raltegravir ^f (napi kétszer 400 mg)	<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>Szofoszbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és a raltegravirt egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a raltegravir adagjának módosítása nem szükséges.
ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Norgesztimát/etinilösztadiol	<i>Norgesztromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA) <i>Norgesztrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA) <i>Etinilösztadiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és a norgesztimátot/etinilösztadiolt egyidejűleg alkalmazzák, akkor a norgesztimát/etinilösztadiol adagjának módosítása nem szükséges.

NA = nincs adat/nem értelmezhető

a. A szofoszbuvirral vagy anélkül egyidejűleg alkalmazott gyógyszer farmakokinetikai paramétereinek átlagos aránya (90%-os CI), és a szofoszbuvir, illetve a GS-331007 paramétereinek átlagos aránya az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerrel, illetve anélkül. Nincs hatás = 1,00

b. Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték

c. Az összehasonlítás korábbi kontrolladatokon alapul

d. Atripla formájában alkalmazva

e. Biológiai egyenértékűségi határ: 80%-125%

f. Egyenértékűségi határ: 70%-143%

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

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

Terhesség

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

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében. Patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg a magzati fejlődésre gyakorolt hatásokat a legmagasabb vizsgált adagok mellett. Ugyanakkor patkányoknál nem lehetett teljes mértékben megbecsülni a szofoszbuvir esetében az ajánlott klinikai adag melletti humán expozícióhoz viszonyított expozíciós tűrőhatárt (lásd 5.3 pont).

A Sovaldi alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Ugyanakkor amennyiben a szofoszbuvirt ribavirinnel együtt alkalmazzák, a ribavirin terhesség alatti alkalmazására vonatkozó ellenjavallatok vonatkoznak a betegre (lásd még a ribavirin alkalmazási előírását).

Szoptatás

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

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása felnőttek esetén

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

A Sovaldi-t ribavirinnel kombinációban – peginterferon alfavál együtt vagy anélkül adva – vizsgálták. Így alkalmazva nem észlelték a szofoszbuvirra specifikus gyógyszer mellékhatást. A szofoszbuvirral és ribavirinnel vagy szofoszbuvirral, ribavirinnel és peginterferon alfavál kezelt betegeknek leggyakrabban fellépő gyógyszer mellékhatások a fáradtság, fejfájás, hányinger és insomnia voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A ribavirinnel, illetve a peginterferon alfavál és ribavirinnel kombinációban alkalmazott szofoszbuvir-kezelés során az alábbi gyógyszer mellékhatásokat észlelték (6. táblázat).

A mellékhatások az alábbiakban kerültek felsorolásra szervrendszerek és gyakoriság szerint.

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

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

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

Gyakoriság	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
Gyakori	arthralgia, hátfájás, izomspazmus, myalgia	hátfájás, izomgörcsök
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>		
Nagyon gyakori	fáradtság, ingerlékenység	hidegrázás, fáradtság, influenzaszerű betegség, ingerlékenység, fájdalom, láz
Gyakori	láz, asthenia	mellkasi fájdalom, asthenia

a. SOF = szofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. A csökkent étvágyat a Sovaldi és a ribavirin belsőleges oldat kombinációjának mellékhatásaként azonosították 3–<12 éves gyermekeknél

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Szívritmuszavarok

Súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg a szofosbuvirt tartalmazó terápiás protokollok alkalmazásakor, ha azokat amiodaronnal és/vagy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszerrel együttesen kapta a beteg (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Bőrbetegségek

Gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg): Stevens–Johnson-szindróma

Egyéb különleges betegcsoportok

Egyidejű HIV/HCV fertőzés

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

Májtranszplantációra váró betegek

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A szofosbuvirt ledipasvirrel fix dóziskombinációban 12 héten át adagolták 18, 1-es genotípusú CHC-s és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnek egy nyílt elrendezésű vizsgálatban (0154-es számú vizsgálat). A szofosbuvir biztonságosságát ledipasvirrel vagy velpatasvirrel fix dóziskombinációban adagolva 154, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő beteg bevonásával vizsgálták (4062-es számú és 4063-as számú vizsgálat). Ebben az elrendezésben a szofosbuvir-metabolit GS-331007 expozíciója 20-szorosra emelkedett, meghaladva azokat a szinteket, ahol a preklinikai vizsgálatokban mellékhatásokat tapasztaltak. Ebben a korlátozott klinikai biztonságossági adatkészletben a mellékhatások és a halálesetek aránya nem emelkedett meg egyértelműen az ESRD-ben szenvedő betegeknél vártakhoz képest.

Májtranszplantált felnőttek

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

Gyermekek és serdülők

A Sovaldi biztonságosságát és hatásosságát legalább 3 éves gyermekek és serdülők esetében 106 olyan beteg adatai alapján igazolták, akiket egy II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban Sovaldi-val és ribavirinnel kezeltek 12 hétig (2-es genotípusú betegek), valamint 24 hétig (3-as genotípusú betegek). Nem észleltek a Sovaldi-ra specifikus gyógyszer mellékhatást. A megfigyelt mellékhatások

általában megegyeztek a Sovaldi és ribavirin klinikai vizsgálataiban felnőtteknél megfigyelt mellékhatásokkal (lásd 6. táblázat). A csökkent étvágyat a Sovaldi és a ribavirin belsőleges oldat kombinációjának nagyon gyakori mellékhatásaként írták le 3–<12 éves gyermekeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túladagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Közvetlenül vírusra ható, szisztémás vírusellenes szerek; ATC kód: J05AP08

Hatásmechanizmus

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

Antivirális hatás

HCV-replikon tesztben a szofosbuvir hatásos koncentrációértékei (EC_{50}) a teljes hosszúságú, 1a, 1b, 2a, 3a és 4a genotípusból származó replikonok esetében rendre 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 és 0,04 μM voltak, a 2b, 5a, vagy 6a genotípusból származó NS5B-t kódoló kiméra 1b replikonok esetében pedig 0,014 és 0,015 μM között voltak a szofosbuvir EC_{50} -értékei. A klinikai izolátumokból származó NS5B szekvenciákat kódoló kiméra replikonok ellen a szofosbuvir átlagos EC_{50} -értéke ($\pm \text{SD}$) $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$ volt az 1a genotípus ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$ az 1b genotípus ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ a 2-es genotípus ($n = 15$) és $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ a 3a genotípus ($n = 106$) esetén. Ezekben a vizsgálatokban a szofosbuvir *in vitro* antivirális aktivitása a kevésbé gyakori 4-es, 5-ös és

6-os genotípusokkal szemben hasonló volt az 1-es, 2-es és 3-as genotípusokkal szemben megfigyelthez.

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

Rezisztencia

Sejtkultúrában

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

Klinikai vizsgálatokban - Felnőttek

A III. fázisú vizsgálatok során szofoszbuvir-kezelésben részesült 991 beteg adatait tartalmazó összevont elemzésben 226 beteg volt alkalmas rezisztenciaelemzésre virológiai válasz hiánya vagy a vizsgálati készítmény alkalmazásának idő előtti felfüggesztése, valamint 1000 NE/ml-t meghaladó HCV RNS-érték miatt. A kiindulás utáni NS5B-szekvenciák a 226 beteg közül 225-nél álltak rendelkezésre, és ebből mélyszekvenálási adatok (a módszer küszöbértéke 1% volt) 221 betegnél voltak elérhetők. Mélyszekvenálással vagy populációs szekvenálással nem észlelték a szofoszbuvirral szembeni rezisztenciával járó S282T szubsztitúciót egyetlen fenti beteg esetében sem. Az NS5B-t érintő S282T-szubsztitúciót egyetlen vizsgálati alanynál mutatták ki, aki egy II. fázisú vizsgálat során Sovaldi-monoterápiában részesült. Ez a vizsgálati alany 1%-nál kevesebb HCV S282T-t hordozott a kiinduláskor, és a kezelés után 4 héttel S282T alakult ki nála (> 99%), ami 13,5-szeres változást eredményezett a szofoszbuvir EC₅₀-értékében, és csökkentette a vírusreplikáció kapacitását. Az S282T-szubsztitúció a következő 8 hét folyamán visszaállt vad típusúra, és a kezelés után 12 héttel elvégzett mélyszekvenálással már nem volt kimutatható.

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

A HCV kiindulási polimorfizmusának hatása a kezelés kimenetelére

Felnőtt populáció

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

Gyermekek és serdülők

Az NS5B RAV-ok jelenléte nem befolyásolta a kezelés kimenetelét; azok a betegek, akiknél kiinduláskor NS5B nukleozid inhibitor RAV-ok voltak jelen, tartós virológiai választ (sustained virologic response, SVR) értek el a szofoszbuvir-kezelést követően.

Keresztrezisztencia

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

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

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

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

A kezelt betegek (n = 327) medián életkora 54 év (tartomány: 19-70) volt; a betegek 64%-a volt férfi; 79%-a fehér bőrű; 17%-a fekete bőrű; 14%-uk volt hispán vagy latinó; az átlagos testtömegindex 29 kg/m² (tartomány: 18-56 kg/m²) volt; a betegek 78%-ának volt a kiindulási HCV RNS-szintje magasabb mint 6 log₁₀ NE/ml; 17%-uknak volt cirrhosisa; 89%-uknak volt 1-es genotípusú HCV-je, míg 11%-uknak volt 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-je. A 7. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + peginterferon alfa + ribavirin kezelési csoport válaszarányait.

7. táblázat: A NEUTRINO vizsgálat válaszarányai

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

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

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

Az egyes kiválasztott alcsoportok válaszarányai a 8. táblázatban láthatók.

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

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

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

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

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

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

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

A kezelt betegek (n = 499) medián életkora 50 év (tartomány: 19-77) volt; a betegek 66%-a volt férfi; 87%-a fehér bőrű; 3%-a fekete bőrű; 14%-uk volt hispán vagy latinó; az átlagos testtömegindex 28 kg/m² (tartomány: 17-52 kg/m²) volt; a betegek 57%-ának volt a kiindulási HCV RNS-szintje magasabb mint 6 log₁₀ NE/ml; 20%-uknak volt cirrhosisa; 72%-uknak volt 3-as genotípusú HCV-je. A 9. táblázat mutatja be a szofosbuvir + ribavirin, illetve a peginterferon alfa + ribavirin kezelési csoportok válaszarányait.

9. táblázat: A FISSION vizsgálat válaszarányai

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

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

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

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

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

A kiinduláskor cirrhosisban szenvedő betegek HCV-genotípus szerinti válaszarányai a 10. táblázatban láthatóak.

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

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

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

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

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

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

11. táblázat: A POSITRON vizsgálat válaszarányai

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

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

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

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

A 12. táblázat mutatja be a genotípus szerint alcsoportelemzést a cirrhosis és interferon-besorolás vonatkozásában.

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

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

Korábban kezelt felnőttek – FUSION (108-as vizsgálat)

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

A kezelt betegek (n = 201) medián életkora 56 év (tartomány: 24-70) volt; a betegek 70%-a volt férfi; 87%-a fehér bőrű; 3%-a fekete bőrű; 9%-uk volt hispán vagy latinó; az átlagos testtömegindex 29 kg/m² (tartomány: 19-44 kg/m²) volt; a betegek 73%-ának volt a kiindulási HCV RNS-szintje magasabb mint 6 log₁₀ NE/ml; 34%-uknak volt cirrhosisa; 63%-uknak volt 3-as genotípusú HCV-je és 75%-uknak volt korábban relapszusa. A 13. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + ribavirin kezelési csoportok válaszarányait 12, illetve 16 hét vonatkozásában.

13. táblázat: A FUSION vizsgálat válaszarányai

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A kezelt betegek (n = 419) medián életkora 51 év (tartomány: 19-74) volt; a betegek 60%-a volt férfi; a medián testtömegindex 25 kg/m² (tartomány: 17-44 kg/m²) volt; az átlagos kiindulási HCV RNS-szint 6,4 log₁₀ NE/ml volt; 21%-uknak volt cirrhosisa; 78%-uknak volt 3-as genotípusú HCV-je és 65%-uknak volt korábban relapszusa. A 15. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + ribavirin kezelési csoportok válaszarányait 12, illetve 24 hét vonatkozásában.

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

15. táblázat: A VALENCE vizsgálat válaszarányai

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

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

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

A 16. táblázat mutatja be a genotípus szerinti alcsoportelemzést a cirrhosis és a korábbi HCV elleni kezelés vonatkozásában.

16. táblázat: A VELENCE vizsgálat SVR12 arányai egyes genotípus szerint kiválasztott alcsoportok vonatkozásában

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

SVR12-SVR24 konkordancia

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság különleges betegcsoportokban

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

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

A 17. táblázat mutatja be a válaszarányokat genotípus és a korábbi HCV elleni kezelés szerint.

17. táblázat: A PHOTON-1 vizsgálat válaszarányai

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

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

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

A 18. táblázat mutatja be a genotípus szerinti alcsoportelemzést a cirrhosis vonatkozásában.

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

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

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

Májtranszplantációra váró felnőtt betegek – 2025-ös vizsgálat

A szofoszbuvirt májtranszplantáció előtt álló, HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél, egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során tanulmányozták a transzplantáció előtt alkalmazott szofoszbuvir és ribavirin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére olyan szempontból, hogy megakadályozza-e a poszttranszplantációs HCV-reinfekciót. A vizsgálat elsődleges végpontja a poszttranszplantációs virológiai válasz volt (pTVR, HCV RNS < LLOQ a transzplantáció után 12 héttel). A HCV-fertőzésben, a genotípustól függetlenül és hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvedő, a MILAN kritériumoknak megfelelő betegek napi 400 mg szofoszbuvir és 1000-1200 mg ribavirint kaptak legfeljebb 24 hétig – amit később 48 hétre módosítottak – vagy a májtranszplantációig, amelyik előbb bekövetkezett. 61 olyan beteggel, akik szofoszbuvirt és ribavirint kaptak, időközi elemzést végeztek; a betegek többségének 1-es genotípusú HCV-je volt, a CPT-skála alapján 44 beteg az A osztályba, 17 beteg pedig a B osztályba tartozott. Ebből a 61 betegből 44 beteg esett át májtranszplantációra a szofoszbuvirral és ribavirinnel végzett kezelés után legfeljebb 48 héttel; 41-üknek a HCV RNS-szint < LLOQ volt a transzplantáció idején. A 19. táblázat mutatja be a virológiai válaszarányt annál a 41 betegnél, akiknél transzplantációkor a HCV RNS-szint < LLOQ volt. Azoknál, akiknél a HCV RNS-szint < LLOQ volt a transzplantáció időpontjában, a pTVR szempontjából a transzplantáció előtti vírussuppresszió időtartama volt a legprediktívabb tényező.

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

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

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

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

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

Májtranszplantált felnőtt betegek – 0126-os vizsgálat

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

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

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

A következő táblázatok (20–23. táblázat) a II. és III. fázisú vizsgálatokból származó, az adagolás szempontjából releváns adatokat mutatják be, hogy segítséget nyújtanak az orvosok számára az adott betegnek leginkább megfelelő kezelési rend meghatározásában.

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

Betegcsoport (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezelték ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített	90% (262/292)
		1a genotípus	92% (206/225)
		1b genotípus	83% (55/66)
		Nincs cirrhosis	93% (253/273)
		Cirrhosis	80% (43/54)
Korábban nem kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hét	Összesített	76% (87/114)
		1a genotípus	82% (74/90)
		1b genotípus	54% (13/24)
		Nincs cirrhosis	77% (84/109)
		Cirrhosis	60% (3/5)
Korábban nem kezelték (QUANTUM ^b és 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 hét	Összesített ^c	65% (104/159)
		1a genotípus ^c	69% (84/121)
		1b genotípus ^c	53% (20/38)

	Nincs cirrhosis ^c	68% (100/148)
	Cirrhosis ^c	36% (4/11)

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

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

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

c. Mindkét vizsgálatból származó összesített adatok.

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

Betegcsoport (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezelték (FISSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	95% (69/73)
		Nincs cirrhosis	97% (59/61)
		Cirrhosis	83% (10/12)
Az interferon-kezelést nem toleráló, interferon-kezelésre alkalmatlan vagy az interferon-kezelést elutasító betegek (POSITRON)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	93% (101/109)
		Nincs cirrhosis	92% (85/92)
		Cirrhosis	94% (16/17)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	82% (32/39)
		Nincs cirrhosis	90% (26/29)
		Cirrhosis	60% (6/10)
Korábban nem kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	97% (31/32)
		Nincs cirrhosis	97% (29/30)
		Cirrhosis	100% (2/2)
Korábban már kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	90% (37/41)
		Nincs cirrhosis	91% (30/33)
		Cirrhosis	88% (7/8)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 16 hét	Összesített	89% (31/35)
		Nincs cirrhosis	92% (24/26)
		Cirrhosis	78% (7/9)
Korábban nem kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	88% (23/26)
		Nincs cirrhosis	88% (22/25)
		Cirrhosis	100% (1/1)
Korábban már kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hét	Összesített ^a	93% (14/15)
		Nincs cirrhosis ^a	92% (12/13)
		Cirrhosis ^a	100% (2/2)
Korábban nem kezelték (ELECTRON ^b és PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített ^c	96% (25/26)
Korábban már kezelték (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített	96% (22/23)
		Nincs cirrhosis	100% (9/9)
		Cirrhosis	93% (13/14)

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

a. Ezek előzetes adatok.

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

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

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

Betegcsoport (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezelték (FISSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	56% (102/183)
		Nincs cirrhosis	61% (89/145)
		Cirrhosis	34% (13/38)
Az interferon-kezelést nem toleráló, interferon-kezelésre alkalmatlan vagy az interferon-kezelést elutasító betegek (POSITRON)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	61% (60/98)
		Nincs cirrhosis	68% (57/84)
		Cirrhosis	21% (3/14)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	30% (19/64)
		Nincs cirrhosis	37% (14/38)
		Cirrhosis	19% (5/26)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 16 hét	Összesített	62% (39/63)
		Nincs cirrhosis	63% (25/40)
		Cirrhosis	61% (14/23)
Korábban nem kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 24 hét	Összesített	93% (98/105)
		Nincs cirrhosis	94% (86/92)
		Cirrhosis	92% (12/13)
Korábban már kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 24 hét	Összesített	77% (112/145)
		Nincs cirrhosis	85% (85/100)
		Cirrhosis	60% (27/45)
Korábban nem kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	67% (28/42)
		Nincs cirrhosis	67% (24/36)
		Cirrhosis	67% (4/6)
Korábban már kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hét	Összesített ^a	92% (12/13)
		Nincs cirrhosis ^a	100% (8/8)
		Cirrhosis ^a	80% (4/5)
Korábban nem kezelték (ELECTRON ^b és PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített ^c	97% (38/39)
Korábban már kezelték (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített	83% (20/24)
		Nincs cirrhosis	83% (10/12)
		Cirrhosis	83% (10/12)

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

a. Ezek előzetes adatok.

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

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

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

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

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A 0154-es számú vizsgálat egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, amely a szofosbuvir ribavirinnel kombinációban 24 héten át végzett kezelésének hatásosságát és biztonságosságát értékelte 20, 1-es vagy 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött, dialízisre nem szoruló, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél. A szofosbuvir 200 mg-os adagjával vagy ribavirinnel adott 400 mg-os adagjával végzett kezelést követően az SVR12 arány az ESRD-ben szenvedő betegeknek 40% és 60% voltak. A 12 hetes ledipasvir/szofosbuvir-kezelés biztonságosságát és hatásosságát 18, 1-es genotípusú HCV-

vel fertőzött, dialízisre nem szoruló, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél szintén vizsgálták a 0154-es számú vizsgálatban. A vizsgálat kezdetekor két betegnek volt cirrhosisa, az átlagos eGFR 24,9 ml/perc (9,0 és 39,6 között) volt. Az SVR12-t a ledipasvir/szofoszbuvirral kezelt betegek 100%-ánál (18/18) sikerült elérni.

A 4063-as számú vizsgálat egy nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amely szofoszbuvir és ledipasvir fix dóziskombinációjával végzett kezelést értékelt összesen 95, HCV-fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegnél. Az SVR arány a 8, 12 és 24 hetes, ledipasvir/szofoszbuvir-kezelési csoportokra rendre 93% (42/45), 100% (31/31) és 79% (15/19) volt. Azon hét beteg közül, akik nem érték el az SVR12-t, egyik sem mutatta a virológiai válasz hiányát vagy relapszust.

A 4062-es számú vizsgálat egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, amely szofoszbuvir és velpataszvir fix dóziskombinációjával végzett kezelést értékelt 59, HCV-vel fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegnél. Az SVR arány 95% volt (56/59); azon három beteg közül, akik nem érték el az SVR12-t, egy fejezte be a szofoszbuvir/velpataszvir-kezelést és szenvedett relapszust.

Gyermekek és serdülők

A legalább 3 éves HCV-fertőzött betegeknek a szofoszbuvir hatásosságát egy II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban vizsgálták, melyben 106, 2-es (n = 31) vagy 3-as genotípusú (n = 75), krónikus HCV-fertőzésben szenvedő beteg vett részt. A vizsgálatban a 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-fertőzött betegeket szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezeléssel rendre 12 vagy 24 hétig kezelték.

12–<18 éves betegek:

A szofoszbuvirt 52, 2-es (n = 13) vagy 3-as genotípusú (n = 39), HCV-fertőzésben szenvedő, 12–<18 éves betegnél vizsgálták. A medián életkor 15 év (tartomány: 12–17) volt; a betegek 40%-a nő; 90%-a fehér bőrű; 4%-a fekete bőrű; és 2%-a ázsiai, míg 4%-a hispán vagy latinó volt; az átlagos testtömeg 60,4 kg (tartomány: 29,6–75,6 kg) volt; 17%-a korábban már kapott kezelést; a betegek 65%-ának a kiindulási HCV RNS-szintje 800 000 NE/ml-lal egyenlő vagy annál nagyobb volt; és egyetlen betegnek sem volt ismert cirrhosisa. A betegek többsége (69%) vertikálisan fertőződött.

Az SVR12 aránya 98% volt (a 2-es genotípusú betegeknél 100% [13/13], míg a 3-as genotípusú betegeknél 97% [38/39] volt). Egyetlen betegnél sem volt tapasztalható a virológiai válasz hiánya vagy relapszus; egy 3-as genotípusú HCV-fertőzött beteg ért el SVR4-et, azonban az SVR12-es kontrollvizsgálaton nem jelent meg.

6–<12 éves betegek:

A szofoszbuvirt 41, 2-es (n = 13) vagy 3-as genotípusú (n = 28), HCV-fertőzésben szenvedő, 6–<12 éves betegnél vizsgálták. A medián életkor 9 év (tartomány: 6–11) volt; a betegek 73%-a nő; 71%-a fehér bőrű; és 20%-a ázsiai, míg 15%-a hispán vagy latinó volt; az átlagos testtömeg 33,7 kg (tartomány: 15,1–80,0 kg) volt; 98%-a korábban nem kapott kezelést; a betegek 46%-ának a kiindulási HCV RNS-szintje 800 000 NE/ml-lal egyenlő vagy annál nagyobb volt; és egyetlen betegnek sem volt ismert cirrhosisa. A betegek többsége (98%) vertikálisan fertőződött.

Az SVR12 aránya 100% volt (a 2-es genotípusú betegeknél 100% [13/13], és a 3-as genotípusú betegeknél is 100% [28/28] volt). A kezelés során egyetlen betegnél sem volt tapasztalható a virológiai válasz hiánya vagy relapszus.

3–<6 éves betegek:

A szofoszbuvirt 13, 2-es (n = 5) vagy 3-as genotípusú (n = 8), HCV-fertőzésben szenvedő, 3–<6 éves betegnél vizsgálták. A medián életkor 4 év (tartomány: 3–5) volt; a betegek 77%-a nő; 69%-a fehér bőrű; 8%-a fekete bőrű; és 8%-a ázsiai, míg 8%-a hispán vagy latinó volt; az átlagos testtömeg 16,8 kg (tartomány: 13,0–19,2 kg) volt; 100%-a korábban nem kapott kezelést; a betegek 23%-ának a kiindulási HCV RNS-szintje 800 000 NE/ml-lal egyenlő vagy annál nagyobb volt; és egyetlen betegnek sem volt ismert cirrhosisa. A betegek többsége (85%) vertikálisan fertőződött.

Az SVR12 aránya 92% volt (a 2-es genotípusú betegekénél 80% [4/5], míg a 3-as genotípusú betegekénél 100% [8/8] volt). Egyetlen betegnél sem volt tapasztalható a virológiai válasz hiánya vagy relapszus; egy 2-es genotípusú HCV-fertőzött beteg három nap után, idő előtt abbahagyta a vizsgálati kezelést a készítmény rendellenes íze miatt, és a kezelés utáni 12. héten nem jelent meg.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Felszívódás

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

Ételek hatása

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

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció

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

szubsztrátjai vagy inhibitorai az UGT1A1 vagy CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 enzimeknek.

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

Elimináció

A [^{14}C]-szofoszbuvir egyszeri 400 mg-os, orális adagjának alkalmazását követően az adag átlagos teljes visszanyerése nagyobb volt 92%-nál, amelyből körülbelül 80% a vizeletben, 14% a székletben, míg 2,5% a kilélegzett levegőben volt megtalálható. A szofoszbuvir vizeletből visszanyert adagjának döntő többsége a GS-331007 (78%) metabolit, míg 3,5%-a volt a szofoszbuvir. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a vesén keresztül történő kiválasztás a GS-331007 fő eliminációs útvonala, és a vegyület nagy része aktív szekréció útján választódik ki. A szofoszbuvir terminális felezési idejének mediánja 0,4 óra, míg a GS-331007-é 27 óra.

Linearitás/nem-linearitás

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

Farmakokinetika különleges betegcsoportok esetében

Nem és rassz

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

Idősek

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

Vesekárosodás

A 24. táblázat összefoglalja a különböző fokú vesekárosodás (RI) azon hatásait, amelyeket a szofoszbuvir és a GS-331007 expozícióira gyakorol, összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkel, ahogy az a szövegben az alábbiakban leírva szerepel.

24. táblázat: A különböző fokú vesekárosodás hatása a szofoszbuvir- és a GS-331007-expozíciókra (AUC), összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkel

	HCV-negatív alanyok					HCV-fertőzött alanyok	
	Enyhe RI (eGFR ≥ 50 és < 80 ml/perc / 1,73 m ²)	Közepesen súlyos RI (eGFR ≥ 30 és < 50 ml/perc / 1,73 m ²)	Súlyos RI (eGFR < 30 ml/perc / 1,73 m ²)	Hemodialízist igénylő ESRD		Súlyos RI (eGFR < 30 ml/perc / 1,73 m ²)	Hemodialízist igénylő ESRD
				Adagolás 1 órával a hemodialízis előtt	Adagolás 1 órával a hemodialízis után		
szofoszbuvir	1,6-szeres↑	2,1-szeres↑	2,7-szeres↑	1,3-szeres↑	1,6-szeres↑	~2-szeres↑	1,9-szeres↑
GS-331007	1,6-szeres↑	1,9-szeres↑	5,5-szeres↑	≥ 10 -szeres↑	≥ 20 -szoros↑	~7-szeres↑	21-szeres↑

A szofoszbuvir farmakokinetikáját enyhe (eGFR ≥ 50 és < 80 ml/perc/1,73 m²), közepes mértékű (eGFR ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m²), súlyos (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban, illetve

hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknel vizsgálták a szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazását követően a normális vesefunkciójú (eGFR > 80 ml/perc/1,73 m²) felnőtt betegekhez viszonyítva. A GS-331007 hatékonyan eltávolítható hemodialízissel, az extrakciós együttható körülbelül 53%. A szofoszbuvir 400 mg-os egyszeri adagjának alkalmazását követően 4 órás hemodialízissel az alkalmazott adag körülbelül 18%-át távolították el.

Azon, súlyos vesekárosodásban szenvedő, HCV-fertőzött felnőtt betegeknel, akik 200 mg szofoszbuvirt kaptak ribavirinnel kombinációban (n = 10), vagy akik 400 mg szofoszbuvirt kaptak ribavirinnel kombinációban (n = 10) 24 héten át, illetve akik 90/400 mg ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésben részesültek (n = 18) 12 héten át, a szofoszbuvir és a GS-331007 farmakokinetikája konzisztens volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknel tapasztaltakkal.

A szofoszbuvir és a GS-331007 farmakokinetikáját vizsgálták HCV-vel fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő, és 8, 12 és 24 héten át ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésben (n = 94) vagy 12 héten át szofoszbuvir/velpataszvir-kezelésben (n = 59) részesülő felnőtt betegeknel, és összehasonlították vesekárosodásban nem szenvedő betegek bevonásával végzett II.-III. fázisú ledipasvir/szofoszbuvir és szofoszbuvir/velpataszvir klinikai vizsgálatokban tapasztaltakkal (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

A legalább 3 éves gyermekeknel és serdülőknél a szofoszbuvir alkalmazását követően a szofoszbuvir és GS-331007-expozíciók a felnőttek II./III. fázisú vizsgálatainak expozícióihoz hasonlóak voltak. A szofoszbuvir és GS-331007 farmakokinetikáját 3 évesnél fiatalabb gyermekeknel nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol)
titán-dioxid
makrogol
talkum
sárga vas-oxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Sovaldi 400 mg tabletta polipropilén gyermekbiztos zárással rendelkező, 28 darab filmtablettát, szilikagél nedvességmegkötőt és poliészter tekercset tartalmazó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban kerül forgalomba.

A Sovaldi 200 mg tabletta polipropilén gyermekbiztos zárással rendelkező, 28 darab filmtablettát és poliészter tekercset tartalmazó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban kerül forgalomba.

A következő kiszerelések állnak rendelkezésre:

- 1 db, 28 filmtablettát tartalmazó tartály, dobozban
- és csak a 400 mg-os filmtabletták esetében; 84 filmtabletta (3 db, 28 filmtablettát tartalmazó tartály), dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

EU/1/13/894/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sovaldi 150 mg bevont granulátum tasakban

Sovaldi 200 mg bevont granulátum tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Sovaldi 150 mg bevont granulátum tasakban

150 mg szofoszbuvirt tartalmaz tasakonként.

Ismert hatású segédanyagok:

173 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) 150 mg-os tasakonként.

Sovaldi 200 mg bevont granulátum tasakban

200 mg szofoszbuvirt tartalmaz tasakonként.

Ismert hatású segédanyagok:

231 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) 200 mg-os tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Bevont granulátum tasakban.

Fehér vagy csaknem fehér bevont granulátum tasakban.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Sovaldi felnőttek, serdülők és legalább 3 éves gyermekek számára javallott krónikus hepatitis C (CHC) kezelésére, más gyógyszerekkel kombinációban (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

A Sovaldi ajánlott adagját a legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján kell meghatározni (a részleteket lásd a 2. táblázatban). A Sovaldi-t étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

A Sovaldi egyéb gyógyszerekkel kombinációban alkalmazandó. A Sovaldi-val végzett monoterápia nem javasolt (lásd 5.1 pont). Olvassa el a Sovaldi-val kombinációban adott egyéb gyógyszerek

alkalmazási előírását is. A kombinációs Sovaldi-kezelés során ajánlott egyidejűleg alkalmazott gyógyszer(ek) és a kezelés időtartama az 1. táblázatban látható.

1. táblázat: A Sovaldi kombinációs kezelés során ajánlott gyógyszerek és a kezelés időtartama a kezelésben részesülő felnőttek, serdülők és gyermekek számára

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

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

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

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

c. Felnőttek: testtömegalapú ribavirin-dózis (<75 kg = 1000 mg és ≥75 kg = 1200 mg); szájon át, két adagra osztva, étkezés közben kell bevenni. Gyermekek és serdülők: a ribavirin adagolási javaslatát lásd a 3. táblázatban.

d. A legalább 3 éves gyermekek és serdülők esetében a Sovaldi testtömegalapú adagolására vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza.

e. A legalább 3 éves gyermekek és serdülők esetében a ribavirin testtömegalapú adagolására vonatkozó ajánlásokat a 3. táblázat tartalmazza.

f. Lásd alább: Különleges betegcsoportok – Májtranszplantációra váró betegek.

2. táblázat: A Sovaldi orális granulátum* adagolása legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél

Testtömeg (kg)	A Sovaldi orális granulátum adagolása	Szofosbuvir napi adag
≥35	napi egyszer két 200 mg-os tasak granulátum	400 mg/nap
17–<35	napi egyszer egy 200 mg-os tasak granulátum	200 mg/nap
<17	napi egyszer egy 150 mg-os tasak granulátum	150 mg/nap

*A Sovaldi filmtabletta formájában is kapható a CHC-ben szenvedő, legalább 3 éves gyermekek és serdülők kezelésére (lásd 5.1 pont). További információért lásd a Sovaldi 200 mg vagy 400 mg filmtabletta alkalmazási előírását.

A legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél a ribavirin következő adagolása ajánlott; ebben az esetben a ribavirint napi két adagra kell felosztani, és étellel együtt kell bevenni:

3. táblázat: A ribavirin adagolására vonatkozó irányelvek a Sovaldi-val történő egyidejű alkalmazás esetén a HCV-fertőzött, legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél.

Testtömeg (kg)	Ribavirin adag*
<47	15 mg/ttkg/nap
47-49	600 mg/nap
50-65	800 mg/nap
66-80	1000 mg/nap
>81	1200 mg/nap

* A ribavirin napi adagolása testtömeg alapú, és szájon át kerül alkalmazásra, két egyenlő részletben, étkezés közben.

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

Az adag módosítása felnőttek esetén

A Sovaldi adagjának csökkentése nem javasolt.

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

Ha egy betegnél olyan súlyos mellékhatás jelentkezik, amely potenciálisan a ribavirinnel van összefüggésben, szükség szerint a mellékhatás megszűnéséig vagy súlyosságának csökkenéséig a ribavirin adagját módosítani kell, vagy a kezelést le kell állítani. A 4. táblázat az adagmódosítással, illetve a gyógyszer alkalmazásának megszakításával kapcsolatos irányelveket tartalmazza, amelyek alapjait a beteg hemoglobinszintje és kardiológiai állapota képezik.

4. táblázat: A ribavirin adagjának módosítására vonatkozó irányelvek a Sovaldi-val történő egyidejű alkalmazáshoz felnőttek esetén

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

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

Dózismódosítás legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél

A Sovaldi adagjának csökkentése nem javasolt.

Ha egy betegnél olyan súlyos mellékhatás jelentkezik, amely potenciálisan a ribavirinnel van összefüggésben, szükség szerint a mellékhatás megszűnéséig vagy súlyosságának csökkenéséig a ribavirin adagját módosítani kell, vagy a kezelést le kell állítani. A dózismódosításra és a kezelés megszakítására vonatkozó útmutatásért lásd a ribavirin alkalmazási előírásában foglaltakat.

Az adagolás megszakítása

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

Hányás és kimaradt adagok

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

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Veseelégtelenség

Enyhe vagy közepes fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem szükséges a Sovaldi adagjának módosítása.

Súlyos veseelégtelenségben (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) vagy hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease, ESRD) szenvedő betegeknél csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre biztonságossági adatok. A Sovaldi dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más releváns kezelési lehetőség (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

Májelégtelenség

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

Májtranszplantációra váró betegek

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

Májtranszplantált felnőttek

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

3 évesnél fiatalabb gyermekek

A Sovaldi biztonságosságát és hatásosságát 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Sovaldi-t röviddel az étkezés előtt, az után vagy azzal együtt kell bevenni.

A Sovaldi orális granulátum lenyelését étellel vagy vízzel lehet segíteni az alábbiaknak megfelelően. Alternatív megoldásként a Sovaldi étel vagy víz nélkül is lenyelhető.

A Sovaldi granulátum bevétele étellel a nyelés megkönnyítése érdekében

A granulátum lenyelhetőségének étellel történő megkönnyítése érdekében a beteget tájékoztatni kell, hogy a granulátumot legalább egy kanálnyi, nem savas, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű étellel keverje össze. A beteget tájékoztatni kell arról, hogy a Sovaldi granulátumot az étellel való óvatos összekeveréstől számított 30 percen belül vegye be, és hogy az egészet egyszerre, rágás nélkül vegye be, hogy ne érezze a készítmény keserű ízét. Nem savas ételek többek közt a csokoládészirup, a burgonyapüré és a fagylalt.

A Sovaldi granulátum bevétele vízzel a nyelés megkönnyítése érdekében

A vízzel való bevételhez a beteget tájékoztatni kell arról, hogy a granulátumot tegye közvetlenül a szájába, és vízzel nyelje le.

A Sovaldi bevétele étel vagy víz nélkül

Az étel vagy víz nélkül való bevételhez a beteget tájékoztatni kell arról, hogy a granulátumot tegye közvetlenül a szájába, és nyelje le. A beteget tájékoztatni kell arról, hogy a teljes tartalmat egészben, rágás nélkül nyelje le (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

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

A bélben erős P-glikoprotein (P-gp) induktorként viselkedő gyógyszerek (karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin és közösleges orbáncfű). Az egyidejű alkalmazás jelentősen csökkenti a szofosbuvir plazmakoncentrációját, és a Sovaldi hatásosságának megszűnéséhez vezethet (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

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

Súlyos bradycardia és szívblokk

Életet veszélyeztető, súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg a szofosbuvirt tartalmazó terápiás protokollok alkalmazásakor, ha azokat amiodaronnal együttesen kapta a beteg. A bradycardia általában órákon–napokon belül kialakult, de a hosszabb idő elteltével jelentkező esetek többségét legfeljebb 2 héttel a HCV-kezelés elkezdése után figyelték meg.

Az amiodaron Sovaldi-kezelést kapó betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb választható antiaritmiás kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, akkor az első 48 órában ajánlott a kardiális funkciók monitorozása fekvőbeteg-intézményben, ezt követően pedig a pulzusszám ellenőrzése napi rendszerességgel ambuláns körülmények között vagy önellenőrzéssel legalább a kezelés első 2 hetében.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknél is a fent részletezett szívmonitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron-kezelést, és el kell kezdeniük a Sovaldi-kezelést.

Mindegyik, az amiodaronnal egyidejűleg vagy röviddel azelőtt kezelt beteg figyelmét fel kell hívni a bradycardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

Egyidejű HCV- és HBV-fertőzés

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

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

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

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

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

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

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

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

Egyidejű alkalmazás egyéb, közvetlenül ható antivirális szerekkel HCV ellen

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

Terhesség és ribavirinnel egyidejűleg történő alkalmazás

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

Közepesen erős P-gp-induktorokkal történő alkalmazás

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

Alkalmazás cukorbetegknél

A cukorbetegség javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglykaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbetegnek glükózsztátját szorosán monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a cukorbetegségre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vagy hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre biztonságossági adatok. A Sovaldi dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknek, ha nem áll rendelkezésre más releváns kezelési lehetőség (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont). Ha a Sovaldi-t ribavirinnel vagy peginterferon alfával/ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, akkor az 50 ml/perc alatti kreatinin-clearance-szel rendelkező betegeket illetően el kell olvasni a ribavirin alkalmazási előírását (lásd még 5.2 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

A szofoszbuvir szubsztátja a P-gp gyógyszertranszporternek és az emlőrák-rezisztenciafehérjének (breast cancer resistance protein, BCRP), míg a GS-331007 nem az.

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

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

K-vitamin-antagonistákkal kezelt betegek

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

Közvetlenül ható antivirális szerekkel végzett kezelés (DAA-kezelés) hatása a máj által metabolizált gyógyszerekre

A máj által metabolizált gyógyszerek (például immunszuppresszánsok, mint a kalcineurin-gátlók) farmakokinetikáját befolyásolhatják a DAA-kezelés során bekövetkező, a HCV-vírus clearance-ével összefüggő májfunkció-változások.

Egyéb interakciók

A Sovaldi és a potenciálisan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó gyógyszer-interakciós adatok az alábbi, 5. táblázatban kerültek összefoglalásra (ahol a legkisebb négyzetek mértani átlagának (GLSM) arányára vonatkozó 90%-os konfidenciaintervallum (CI) az előre meghatározott biológiai egyenértékűségi határok között „↔”, felett „↑” vagy alatt „↓” volt). A táblázat nem tartalmaz minden információt.

5. táblázat: A Sovaldi és egyéb gyógyszerek közötti interakció

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer-szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANALEPTIKUMOK		
Modafinil	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a modafinil egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir koncentrációját, amely a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
ANTIARRITMIÁS SZEREK		
Amiodaron	Az amiodaron- és szofoszbuvir-koncentrációra gyakorolt hatás nem ismert.	Az amiodaron egyidejű alkalmazása szofoszbuvirt tartalmazó terápiával súlyos, tünetekkel járó bradycardiát eredményezhet. Csak akkor alkalmazza, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek a Sovaldi-val történő együttes alkalmazása esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.
ANTIKOAGULÁNSOK		
K-vitamin-antagonisták	A gyógyszer-kölcsönhatásokat nem vizsgálták.	Az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin-antagonista esetében. Erre a Sovaldi kezelés alatt bekövetkező májfunkció változás miatt van szükség.
ANTIKNVULZÁNSOK		
Fenobarbitál Fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a fenobarbitál, illetve a fenitoin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Karbamazepin	<i>Szofoszbuvir</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C _{min} (NA) (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a karbamazepin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Oxkarbazepin	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Sovaldi és az oxkarbazepin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir koncentrációját, amely a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).
ANTIMIKOBAKTERIÁLIS SZEREK		
Rifampicin ^f (600 mg egyszeri adag)	<i>Szofoszbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C _{min} (NA) (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a rifampicin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifabutin	<i>Szofoszbuvir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C _{min} (NA) (P-gp-indukció)	Amennyiben rifabutinnal egyidejűleg alkalmazzák, a Sovaldi adagjának módosítása nem szükséges.
Rifapentin	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a rifapentin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a szofoszbuvir koncentrációját, amely a Sovaldi csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp-indukció)	A Sovaldi és a közönséges orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HCV ANTIVIRÁLIS SZEREK: HCV PROTEÁZ INHIBITOROK		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↑ Szofoszbuvir (TPV) ↔ Szofoszbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV vagy BOC)	A Sovaldi boceprevirrel vagy telaprevirrel együtt történő alkalmazására vonatkozóan gyógyszer-gyógyszer interakciós adatok nem állnak rendelkezésre.
NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK		
Metadon ^f (metadon fenntartó kezelés [30-130 mg/nap])	<i>R-metadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-metadon</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és a metadont egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a metadon adagjának módosítása nem szükséges.
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin ^e (600 mg egyszeri adag)	<i>Ciklosporin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA) <i>Szofoszbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)	Az együttes alkalmazás elkezdésekor a szofoszbuvir, illetve a ciklosporin adagjának módosítása nem szükséges. Ezt követően szoros monitorozásra és a ciklosporin adagjának potenciális módosítására lehet szükség.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Takrolimus ^c (5 mg egyszeri adag)	<i>Takrolimusz</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA) <i>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)	Az együttes alkalmazás elkezdésekor a szofoszbuvir, illetve a takrolimusz adagjának módosítása nem szükséges. Ezt követően szoros monitorozásra és a takrolimusz adagjának potenciális módosítására lehet szükség.
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: REVERZ TRANZKRIPTÁZ GÁTLÓK		
Efavirenz ^f (napi egyszer 600 mg) ^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>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és az efavirenzt egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve az efavirenz adagjának módosítása nem szükséges.
Emtricitabin ^f (napi egyszer 200 mg) ^d	<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>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és az emtricitabint egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve az emtricitabin adagjának módosítása nem szükséges.
Tenofovir-dizoproxil ^f (napi egyszer 245 mg) ^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>Szofoszbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és a tenofovir-dizoproxilt egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a tenofovir-dizoproxil adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	A Sovaldi-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Rilpivirin ^f (napi egyszer 25 mg)	<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>Szofoszbuvir</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} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és a rilpivirint egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a rilpivirin adagjának módosítása nem szükséges.
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: HIV PROTEÁZ GÁTLÓK		
Ritonavirral felerősített darunavir ^f (napi egyszer 800/100 mg)	<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>Szofoszbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és a darunavirt (ritonavirral felerősített) egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a darunavir adagjának módosítása nem szükséges.
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: INTEGRÁZ GÁTLÓK		
Raltegravir ^f (napi kétszer 400 mg)	<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>Szofoszbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)	Amennyiben a szofoszbuvirt és a raltegravirt egyidejűleg alkalmazzák, akkor a szofoszbuvir, illetve a raltegravir adagjának módosítása nem szükséges.

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

NA = nincs adat/nem értelmezhető

a. A szofoszbuvirral vagy anélkül egyidejűleg alkalmazott gyógyszer farmakokinetikai paramétereinek átlagos aránya (90%-os CI), és a szofoszbuvir, illetve a GS-331007 paramétereinek átlagos aránya az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerrel, illetve anélkül. Nincs hatás = 1,00

b. Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték

c. Az összehasonlítás korábbi kontrolladatokon alapul

d. Atripla formájában alkalmazva

e. Biológiai egyenértékűségi határ: 80%-125%

f. Egyenértékűségi határ: 70%-143%

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

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

Terhesség

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

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében. Patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg a magzati fejlődésre gyakorolt hatásokat a legmagasabb vizsgált adagok mellett. Ugyanakkor patkányoknál nem lehetett teljes mértékben megbecsülni a szofoszbuvir esetében az ajánlott klinikai adag melletti humán expozícióhoz viszonyított expozíciós tűréshatárt (lásd 5.3 pont).

A Sovaldi alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Ugyanakkor amennyiben a szofoszbuvirt ribavirinnel együtt alkalmazzák, a ribavirin terhesség alatti alkalmazására vonatkozó ellenjavallatok vonatkoznak a betegre (lásd még a ribavirin alkalmazási előírását).

Szoptatás

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

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása felnőttek esetén

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A ribavirinnel, illetve a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban alkalmazott szofoszbuvir-kezelés során az alábbi gyógyszer mellékhatásokat észlelték (6. táblázat).

A mellékhatások az alábbiakban kerültek felsorolásra szervrendszerek és gyakoriság szerint.

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

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

Gyakoriság	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Fertőző betegségek és parazitaferőzések:</i>		
Gyakori	nasopharyngitis	
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Nagyon gyakori	csökkent hemoglobinszint	anaemia, neutropenia, csökkent limfocitaszám, csökkent trombocitaszám
Gyakori	anaemia	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>		
Nagyon gyakori	csökkent étvágy ^d	csökkent étvágy
Gyakori		fogyás
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>		
Nagyon gyakori	insomnia	insomnia

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

a. SOF = szofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. A csökkent étvágyat a Sovaldi és a ribavirin belsőleges oldat kombinációjának mellékhatásaként azonosították 3–<12 éves gyermekeknél

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Szívritmuszavarok

Súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg a szofosbuvirt tartalmazó terápiás protokollok alkalmazásakor, ha azokat amiodaronnal és/vagy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszerrel együttesen kapta a beteg (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Bőrbetegségek

Gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg): Stevens–Johnson szindróma

Egyéb különleges betegcsoportok

Egyidejű HIV/HCV fertőzés

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

Májtranszplantációra váró betegek

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A szofosbuvirt ledipasvirrel fix dóziskombinációban 12 héten át adagolták 18, 1-es genotípusú CHC-s és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnek egy nyílt elrendezésű vizsgálatban (0154-es számú vizsgálat). A szofosbuvir biztonságosságát ledipasvirrel vagy velpatasvirrel fix dóziskombinációban adagolva 154, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő beteg bevonásával vizsgálták (4062-es számú és 4063-as számú vizsgálat). Ebben az elrendezésben a szofosbuvir-metabolit GS-331007 expozíciója 20-szorosra emelkedett, meghaladva azokat a szinteket, ahol a

preklinikai vizsgálatokban mellékhatásokat tapasztaltak. Ebben a korlátozott klinikai biztonságossági adatkészletben a mellékhatások és a halálesetek aránya nem emelkedett meg egyértelműen az ESRD-ben szenvedő betegeknel vártakhoz képest.

Májtranszplantált felnőttek

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

Gyermekek és serdülők

A Sovaldi biztonságosságát és hatásosságát legalább 3 éves gyermekek és serdülők esetében 106 olyan beteg adatai alapján igazolták, akiket egy II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban Sovaldi-val és ribavirinnel kezeltek 12 hétig (2-es genotípusú betegek), valamint 24 hétig (3-as genotípusú betegek). Nem észleltek a Sovaldi-ra specifikus gyógyszer mellékhatást. A megfigyelt mellékhatások általában megegyeztek a Sovaldi és ribavirin klinikai vizsgálataiban felnőtteknel megfigyelt mellékhatásokkal (lásd 6. táblázat). A csökkent étvágyat a Sovaldi és a ribavirin belsőleges oldat kombinációjának nagyon gyakori mellékhatásaként írták le 3–<12 éves gyermekeknel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Közvetlenül vírusra ható, szisztémás vírusellenes szerek; ATC kód: J05AP08

Hatásmechanizmus

A szofoszbuvir a vírus replikációjához elengedhetetlen HCV NS5B RNS-függő RNS-polimerázának pangénótípusos inhibitora. A szofoszbuvir egy nukleotid *prodrug*, amely intracelluláris

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

Antivirális hatás

HCV-replikon tesztben a szofoszbuvir hatásos koncentrációértékei (EC_{50}) a teljes hosszúságú, 1a, 1b, 2a, 3a és 4a genotípusból származó replikonok esetében rendre 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 és 0,04 μM voltak, a 2b, 5a, vagy 6a genotípusból származó NS5B-t kódoló kiméra 1b replikonok esetében pedig 0,014 és 0,015 μM között voltak a szofoszbuvir EC_{50} -értékei. A klinikai izolátumokból származó NS5B szekvenciákat kódoló kiméra replikonok ellen a szofoszbuvir átlagos EC_{50} -értéke ($\pm \text{SD}$) $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$ volt az 1a genotípus ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$ az 1b genotípus ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ a 2-es genotípus ($n = 15$) és $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ a 3a genotípus ($n = 106$) esetén. Ezekben a vizsgálatokban a szofoszbuvir *in vitro* antivirális aktivitása a kevésbé gyakori 4-es, 5-ös és 6-os genotípusokkal szemben hasonló volt az 1-es, 2-es és 3-as genotípusokkal szemben megfigyelthez.

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

Rezisztencia

Sejtkultúrában

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

Klinikai vizsgálatokban - Felnőttek

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

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

A HCV kiindulási polimorfizmusának hatása a kezelés kimenetelére

Felnőtt populáció

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

Gyermekek és serdülők

Az NS5B RAV-ok jelenléte nem befolyásolta a kezelés kimenetelét; azok a betegek, akiknél kiinduláskor NS5B nukleozid inhibitor RAV-ok voltak jelen, tartós virológiai választ (sustained virologic response, SVR) értek el a szofosbuvir-kezelést követően.

Keresztrezisztencia

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

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

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

A NEUTRINO egy nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálat volt, amely a peginterferon alfa 2a-val és ribavirinnel kombinációban, 12 héten keresztül alkalmazott szofosbuvir-kezelést vizsgálta, korábban

kezelésben nem részesült olyan betegeknek, akik 1-es, 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedtek.

A kezelt betegek (n = 327) medián életkora 54 év (tartomány: 19-70) volt; a betegek 64%-a volt férfi; 79%-a fehér bőrű; 17%-a fekete bőrű; 14%-uk volt hispán vagy latinó; az átlagos testtömegindex 29 kg/m² (tartomány: 18-56 kg/m²) volt; a betegek 78%-ának volt a kiindulási HCV RNS-szintje magasabb mint 6 log₁₀ NE/ml; 17%-uknak volt cirrhosisa; 89%-uknak volt 1-es genotípusú HCV-je, míg 11%-uknak volt 4-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-je. A 7. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + peginterferon alfa + ribavirin kezelési csoport válaszarányait.

7. táblázat: A NEUTRINO vizsgálat válaszarányai

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

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

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

Az egyes kiválasztott alcsoportok válaszarányai a 8. táblázatban láthatók.

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

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

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

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

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

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

A FISSION egy randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrolllos vizsgálat volt, amely a szofoszbuvirral és ribavirinnel végzett 12 hetes kezelést értékelte a peginterferon alfa 2a-val és ribavirinnel végzett 24 hetes kezeléshez képest, 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő, korábban kezelésben nem részesült betegeknek. A ribavirin-adagot a szofoszbuvir + ribavirin karon

testtömegtől függően 1000-1200 mg/napban határozták meg, míg a peginterferon alfa 2a + ribavirin karon a testtömegtől függetlenül az adag 800 mg/nap volt. A betegeket 1:1 arányban randomizálták és a cirrhosis (jelenléte, illetve hiánya), HCV genotípus (2-es, illetve 3-as) és a kiindulási HCV RNS-szint ($< 6 \log_{10}$ NE/ml, illetve $\geq 6 \log_{10}$ NE/ml) alapján rétegezték. A 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-vel rendelkező betegeket hozzávetőlegesen 1:3 arányban vonták be.

A kezelt betegek (n = 499) medián életkora 50 év (tartomány: 19-77) volt; a betegek 66%-a volt férfi; 87%-a fehér bőrű; 3%-a fekete bőrű; 14%-uk volt hispán vagy latinó; az átlagos testtömegindex 28 kg/m^2 (tartomány: $17\text{-}52 \text{ kg/m}^2$) volt; a betegek 57%-ának volt a kiindulási HCV RNS-szintje magasabb mint $6 \log_{10}$ NE/ml; 20%-uknak volt cirrhosisa; 72%-uknak volt 3-as genotípusú HCV-je. A 9. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + ribavirin, illetve a peginterferon alfa + ribavirin kezelési csoportok válaszarányait.

9. táblázat: A FISSION vizsgálat válaszarányai

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

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

b. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknél a száma képezi, akiknél a kezelés közbeni utolsó értékelés során a HCV RNS-szint $< \text{LLOQ}$ volt.

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

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

A kiinduláskor cirrhosisban szenvedő betegek HCV-genotípus szerinti válaszarányai a 10. táblázatban láthatóak.

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

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

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

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

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

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

11. táblázat: A POSITRON vizsgálat válaszarányai

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

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

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

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

A 12. táblázat mutatja be a genotípus szerint alcsoportelemzést a cirrhosis és interferon-besorolás vonatkozásában.

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

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

Korábban kezelt felnőttek – FUSION (108-as vizsgálat)

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

A kezelt betegek (n = 201) medián életkora 56 év (tartomány: 24-70) volt; a betegek 70%-a volt férfi; 87%-a fehér bőrű; 3%-a fekete bőrű; 9%-uk volt hispán vagy latinó; az átlagos testtömegindex 29 kg/m² (tartomány: 19-44 kg/m²) volt; a betegek 73%-ának volt a kiindulási HCV RNS-szintje

magasabb mint 6 log₁₀ NE/ml; 34%-uknak volt cirrhosisa; 63%-uknak volt 3-as genotípusú HCV-je és 75%-uknak volt korábban relapszusa. A 13. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + ribavirin kezelési csoportok válaszarányait 12, illetve 16 hét vonatkozásában.

13. táblázat: A FUSION vizsgálat válaszarányai

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A kezelt betegek (n = 419) medián életkora 51 év (tartomány: 19-74) volt; a betegek 60%-a volt férfi; a medián testtömegindex 25 kg/m² (tartomány: 17-44 kg/m²) volt; az átlagos kiindulási HCV RNS-szint 6,4 log₁₀ NE/ml volt; 21%-uknak volt cirrhosisa; 78%-uknak volt 3-as genotípusú

HCV-je és 65%-uknak volt korábban relapszusa. A 15. táblázat mutatja be a szofoszbuvir + ribavirin kezelési csoportok válaszarányait 12, illetve 24 hét vonatkozásában.

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

15. táblázat: A VALENCE vizsgálat válaszarányai

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

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

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

A 16. táblázat mutatja be a genotípus szerinti alcsoportelemzést a cirrhosis és a korábbi HCV elleni kezelés vonatkozásában.

16. táblázat: A VELENCE vizsgálat SVR12 arányai egyes genotípus szerint kiválasztott alcsoportok vonatkozásában

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

SVR12-SVR24 konkordancia

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság különleges betegcsoportokban

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

A szofoszbuvirt egy olyan nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban tanulmányozták, amely a 12, vagy 24 hétig tartó szofoszbuvir + ribavirin kezelés biztonságosságát és hatásosságát értékelte, 1-es, 2-es vagy 3-as genotípusú krónikus hepatitis C-ben és HIV-1 koinfekcióban szenvedő betegeknek. A 2-es és 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyok vagy korábban még nem kezelt, vagy korábban már kezelt betegek voltak, míg az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyok korábban még nem részesültek kezelésben. A kezelés időtartama a 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött, kezelésben korábban nem részesült vizsgálati alanyok esetében 12 hét, míg a 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött, korábban már kezelt, valamint az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyok esetében 24 hét volt. A betegek 400 mg szofoszbuvirt és testtömeghez igazított (< 75 kg-os testtömegű betegek esetében 1000 mg, illetve ≥ 75 kg-os betegek esetében 1200 mg) ribavirint kaptak. A betegek vagy nem kaptak antiretrovirális terápiát > 500 sejt/mm³ CD4+ sejtszám mellett, vagy virológiailag szupprimált HIV-1-ük volt > 200 sejt/mm³ CD4+ sejtszám mellett. A vizsgálatba

bevonás időpontjában a betegek 95%-a antivirális terápiában részesült. Előzetes SVR12 adatok 210 betegre vonatkozóan állnak rendelkezésre.

A 17. táblázat mutatja be a válaszarányokat genotípus és a korábbi HCV elleni kezelés szerint.

17. táblázat: A PHOTON-1 vizsgálat válaszarányai

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

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

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

A 18. táblázat mutatja be a genotípus szerinti alcsoportelemzést a cirrhosis vonatkozásában.

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

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

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

Májtranszplantációra váró felnőtt betegek – 2025-ös vizsgálat

A szofoszbuvirt májtranszplantáció előtt álló, HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél, egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során tanulmányozták a transzplantáció előtt alkalmazott szofoszbuvir és ribavirin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére olyan szempontból, hogy megakadályozza-e a poszttranszplantációs HCV-reinfekciót. A vizsgálat elsődleges végpontja a poszttranszplantációs virológiai válasz volt (pTVR, HCV RNS < LLOQ a transzplantáció után 12 héttel). A HCV-fertőzésben, a genotípustól függetlenül és hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvedő, a MILAN kritériumoknak megfelelő betegek napi 400 mg szofoszbuvir és 1000-1200 mg ribavirint kaptak legfeljebb 24 hétig – amit később 48 hétre módosítottak – vagy a májtranszplantációig, amelyik előbb bekövetkezett. 61 olyan beteggel, akik szofoszbuvirt és ribavirint kaptak, időközi elemzést végeztek; a betegek többségének 1-es genotípusú HCV-je volt, a CPT-skála alapján 44 beteg az A osztályba, 17 beteg pedig a B osztályba tartozott. Ebből a 61 betegből 44 beteg esett át májtranszplantációra a szofoszbuvirral és ribavirinnel végzett kezelés után legfeljebb 48 héttel; 41-üknek a HCV RNS-szint < LLOQ volt a transzplantáció idején. A 19. táblázat mutatja be a virológiai válaszarányt annál a 41 betegnél, akiknél transzplantációkor a HCV RNS-szint < LLOQ volt. Azoknál, akiknél a HCV RNS-szint < LLOQ volt a transzplantáció időpontjában, a pTVR szempontjából a transzplantáció előtti vírusszuppresszió időtartama volt a legprediktívabb tényező.

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

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

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

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

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

Májtranszplantált felnőtt betegek – 0126-os vizsgálat

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

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

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

A következő táblázatok (20–23. táblázat) a II. és III. fázisú vizsgálatokból származó, az adagolás szempontjából releváns adatokat mutatják be, hogy segítséget nyújtanak az orvosok számára az adott betegnek leginkább megfelelő kezelési rend meghatározásában.

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

Betegcsoport (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezeltek ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített	90% (262/292)
		1a genotípus	92% (206/225)
		1b genotípus	83% (55/66)
		Nincs cirrhosis	93% (253/273)
		Cirrhosis	80% (43/54)
Korábban nem kezeltek, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hét	Összesített	76% (87/114)
		1a genotípus	82% (74/90)
		1b genotípus	54% (13/24)
		Nincs cirrhosis	77% (84/109)
		Cirrhosis	60% (3/5)
Korábban nem kezeltek (QUANTUM ^b és 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 hét	Összesített ^c	65% (104/159)
		1a genotípus ^c	69% (84/121)
		1b genotípus ^c	53% (20/38)

Betegcsoport (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
		Nincs cirrhosis ^c	68% (100/148)
		Cirrhosis ^c	36% (4/11)

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

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

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

c. Mindkét vizsgálatból származó összesített adatok.

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

Betegcsoport (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezelték (FISSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	95% (69/73)
		Nincs cirrhosis	97% (59/61)
		Cirrhosis	83% (10/12)
Az interferon-kezelést nem toleráló, interferon-kezelésre alkalmatlan vagy az interferon-kezelést elutasító betegek (POSITRON)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	93% (101/109)
		Nincs cirrhosis	92% (85/92)
		Cirrhosis	94% (16/17)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	82% (32/39)
		Nincs cirrhosis	90% (26/29)
		Cirrhosis	60% (6/10)
Korábban nem kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	97% (31/32)
		Nincs cirrhosis	97% (29/30)
		Cirrhosis	100% (2/2)
Korábban már kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	90% (37/41)
		Nincs cirrhosis	91% (30/33)
		Cirrhosis	88% (7/8)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 16 hét	Összesített	89% (31/35)
		Nincs cirrhosis	92% (24/26)
		Cirrhosis	78% (7/9)
Korábban nem kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	88% (23/26)
		Nincs cirrhosis	88% (22/25)
		Cirrhosis	100% (1/1)
Korábban már kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hét	Összesített ^a	93% (14/15)
		Nincs cirrhosis ^a	92% (12/13)
		Cirrhosis ^a	100% (2/2)
Korábban nem kezelték (ELECTRON ^b és PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített ^c	96% (25/26)
Korábban már kezelték (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített	96% (22/23)
		Nincs cirrhosis	100% (9/9)
		Cirrhosis	93% (13/14)

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

a. Ezek előzetes adatok.

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

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

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

Betegcsoport (Vizsgálat száma/neve)	Kezelési rend/időtartam	Alcsoport	SVR12 arány % (n/N)
Korábban nem kezelték (FISSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	56% (102/183)
		Nincs cirrhosis	61% (89/145)
		Cirrhosis	34% (13/38)
Az interferon-kezelést nem toleráló, interferon-kezelésre alkalmatlan vagy az interferon-kezelést elutasító betegek (POSITRON)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	61% (60/98)
		Nincs cirrhosis	68% (57/84)
		Cirrhosis	21% (3/14)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	30% (19/64)
		Nincs cirrhosis	37% (14/38)
		Cirrhosis	19% (5/26)
Korábban már kezelték (FUSION)	SOF+RBV 16 hét	Összesített	62% (39/63)
		Nincs cirrhosis	63% (25/40)
		Cirrhosis	61% (14/23)
Korábban nem kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 24 hét	Összesített	93% (98/105)
		Nincs cirrhosis	94% (86/92)
		Cirrhosis	92% (12/13)
Korábban már kezelték (VALENCE)	SOF+RBV 24 hét	Összesített	77% (112/145)
		Nincs cirrhosis	85% (85/100)
		Cirrhosis	60% (27/45)
Korábban nem kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 hét	Összesített	67% (28/42)
		Nincs cirrhosis	67% (24/36)
		Cirrhosis	67% (4/6)
Korábban már kezelték, egyidejűleg HIV-fertőzöttek (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hét	Összesített ^a	92% (12/13)
		Nincs cirrhosis ^a	100% (8/8)
		Cirrhosis ^a	80% (4/5)
Korábban nem kezelték (ELECTRON ^b és PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített ^c	97% (38/39)
Korábban már kezelték (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hét	Összesített	83% (20/24)
		Nincs cirrhosis	83% (10/12)
		Cirrhosis	83% (10/12)

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

a. Ezek előzetes adatok.

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

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

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

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

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A 0154-es számú vizsgálat egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, amely a szofosbuvir ribavirinnel kombinációban 24 héten át végzett kezelésének hatásosságát és biztonságosságát értékelte 20, 1-es vagy 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött, dialízisre nem szoruló, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél. A szofosbuvir 200 mg-os adagjával vagy ribavirinnel adott 400 mg-os adagjával végzett kezelést követően az SVR12 arány az ESRD-ben szenvedő betegeknek 40% és 60% voltak. A 12 hetes ledipasvir/szofosbuvir-kezelés biztonságosságát és hatásosságát 18, 1-es genotípusú HCV-

vel fertőzött, dialízisre nem szoruló, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél szintén vizsgálták a 0154-es számú vizsgálatban. A vizsgálat kezdetekor két betegnek volt cirrhosisa, az átlagos eGFR 24,9 ml/perc (9,0 és 39,6 között) volt. Az SVR12-t a ledipasvir/szofoszbuvirral kezelt betegek 100%-ánál (18/18) sikerült elérni.

A 4063-as számú vizsgálat egy nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amely szofoszbuvir és ledipasvir fix dóziskombinációjával végzett kezelést értékelt összesen 95, HCV-fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegnél. Az SVR arány a 8, 12 és 24 hetes, ledipasvir/szofoszbuvir-kezelési csoportokra rendre 93% (42/45), 100% (31/31) és 79% (15/19) volt. Azon hét beteg közül, akik nem érték el az SVR12-t, egyik sem mutatta a virológiai válasz hiányát vagy relapszust.

A 4062-es számú vizsgálat egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, amely szofoszbuvir és velpataszvir fix dóziskombinációjával végzett kezelést értékelt 59, HCV-vel fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegnél. Az SVR arány 95% volt (56/59); azon három beteg közül, akik nem érték el az SVR12-t, egy fejezte be a szofoszbuvir/velpataszvir-kezelést és szenvedett relapszust.

Gyermekek és serdülők

A legalább 3 éves HCV-fertőzött betegeknek a szofoszbuvir hatásosságát egy II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban vizsgálták, melyben 106, 2-es (n = 31) vagy 3-as genotípusú (n = 75), krónikus HCV-fertőzésben szenvedő beteg vett részt. A vizsgálatban a 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-fertőzött betegeket szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezeléssel rendre 12 vagy 24 hétig kezelték.

12–<18 éves betegek:

A szofoszbuvirt 52, 12–<18 éves, 2-es (n = 13) vagy 3-as genotípusú (n = 39), HCV-fertőzésben szenvedő betegnél vizsgálták. A medián életkor 15 év (tartomány: 12–17) volt; a betegek 40%-a nő; 90%-a fehér bőrű; 4%-a fekete bőrű; és 2%-a ázsiai, míg 4%-a hispán vagy latinó volt; az átlagos testtömeg 60,4 kg (tartomány: 29,6–75,6 kg) volt; 17%-a korábban már kapott kezelést; a betegek 65%-ának a kiindulási HCV RNS-szintje 800 000 NE/ml-lal egyenlő vagy annál nagyobb volt; és egyetlen betegnek sem volt ismert cirrhosisa. A betegek többsége (69%) vertikálisan fertőződött.

Az SVR12 aránya 98% volt (a 2-es genotípusú betegeknek 100% [13/13], míg a 3-as genotípusú betegeknek 97% [38/39] volt). Egyetlen betegnél sem volt tapasztalható a virológiai válasz hiánya vagy relapszus; egy 3-as genotípusú HCV-fertőzött beteg ért el SVR4-et, azonban az SVR12-es kontrollvizsgálaton nem jelent meg.

6–<12 éves betegek:

A szofoszbuvirt 41, 2-es (n = 13) vagy 3-as genotípusú (n = 28) HCV-fertőzésben szenvedő, 6–<12 éves betegnél vizsgálták. A medián életkor 9 év (tartomány: 6–11) volt; a betegek 73%-a nő; 71%-a fehér bőrű; és 20%-a ázsiai, míg 15%-a hispán vagy latinó volt; az átlagos testtömeg 33,7 kg (tartomány: 15,1–80,0 kg) volt; 98%-a korábban nem kapott kezelést; a betegek 46%-ának a kiindulási HCV RNS-szintje 800 000 NE/ml-lal egyenlő vagy annál nagyobb volt; és egyetlen betegnek sem volt ismert cirrhosisa. A betegek többsége (98%) vertikálisan fertőződött.

Az SVR12 aránya 100% volt (a 2-es genotípusú betegeknek 100% [13/13], és a 3-as genotípusú betegeknek is 100% [28/28] volt). A kezelés során egyetlen betegnél sem volt tapasztalható a virológiai válasz hiánya vagy relapszus.

3–<6 éves betegek:

A szofoszbuvirt 13, 2-es (n = 5) vagy 3-as genotípusú (n = 8) HCV-fertőzésben szenvedő, 3–<6 éves betegnél vizsgálták. A medián életkor 4 év (tartomány: 3–5) volt; a betegek 77%-a nő; 69%-a fehér bőrű; 8%-a fekete bőrű; és 8%-a ázsiai, míg 8%-a hispán vagy latinó volt; az átlagos testtömeg 16,8 kg (tartomány: 13,0–19,2 kg) volt; 100%-a korábban nem kapott kezelést; a betegek 23%-ának a kiindulási HCV RNS-szintje 800 000 NE/ml-lal egyenlő vagy annál nagyobb volt; és egyetlen betegnek sem volt ismert cirrhosisa. A betegek többsége (85%) vertikálisan fertőződött.

Az SVR12 aránya 92% volt (a 2-es genotípusú betegekénél 80% [4/5], míg a 3-as genotípusú betegekénél 100% [8/8] volt). Egyetlen betegnél sem volt tapasztalható a virológiai válasz hiánya vagy relapszus; egy 2-es genotípusú HCV-fertőzött beteg három nap után, idő előtt abbahagyta a vizsgálati kezelést a készítmény rendellenes íze miatt, és a kezelés utáni 12. héten nem jelent meg.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Felszívódás

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

Ételek hatása

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

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció

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

szubsztrátjai vagy inhibitorai az UGT1A1 vagy CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 enzimeknek.

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

Elimináció

A [¹⁴C]-szofoszbuvir egyszeri 400 mg-os, orális adagjának alkalmazását követően az adag átlagos teljes visszanyerése nagyobb volt 92%-nál, amelyből körülbelül 80% a vizeletben, 14% a székletben, míg 2,5% a kilélegzett levegőben volt megtalálható. A szofoszbuvir vizeletből visszanyert adagjának döntő többsége a GS-331007 (78%) metabolit, míg 3,5%-a volt a szofoszbuvir. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a vesén keresztül történő kiválasztás a GS-331007 fő eliminációs útvonala, és a vegyület nagy része aktív szekréció útján választódik ki. A szofoszbuvir terminális felezési idejének mediánja 0,4 óra, míg a GS-331007-é 27 óra.

Linearitás/nem-linearitás

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

Farmakokinetika különleges betegcsoportok esetében

Nem és rassz

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

Idősek

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

Vesekárosodás

A 24. táblázat összefoglalja a különböző fokú vesekárosodás (RI) azon hatásait, amelyeket a szofoszbuvir és a GS-331007 expozícióira gyakorol, összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkal, ahogy az a szövegben az alábbiakban leírva szerepel.

24. táblázat: A különböző fokú vesekárosodás hatása a szofoszbuvir- és a GS-331007-expozíciókra (AUC), összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkel

	HCV-negatív alanyok					HCV-fertőzött alanyok	
	Enyhe RI (eGFR ≥ 50 és < 80 ml/perc/ 1,73 m ²)	Közepesen súlyos RI (eGFR ≥ 30 és < 50 ml/perc/ 1,73 m ²)	Súlyos RI (eGFR <30 ml/ perc/ 1,73 m ²)	Hemodialízist igénylő ESRD		Súlyos RI (eGFR <30 ml/ perc/ 1,73 m ²)	Hemodialíz ist igénylő ESRD
				Adagolás 1 órával a hemodial ízis előtt	Adagolás 1 órával a hemodial ízis után		
szofoszbuvir	1,6-szeres↑	2,1-szeres↑	2,7-szeres↑	1,3-szeres↑	1,6-szeres↑	~2-szeres↑	1,9-szeres↑
GS-331007	1,6-szeres↑	1,9-szeres↑	5,5-szeres↑	≥ 10-szeres↑	≥ 20-szoros↑	~7-szeres↑	21-szeres↑

A szofoszbuvir farmakokinetikáját enyhe (eGFR ≥ 50 és < 80 ml/perc/1,73 m²), közepes mértékű (eGFR ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m²), súlyos (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban, illetve hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknek vizsgálták a szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazását követően a normális vesefunkciójú (eGFR > 80 ml/perc/1,73 m²) felnőtt betegekhez viszonyítva. A GS-331007 hatékonyan eltávolítható hemodialízissel, az extrakciós együttható körülbelül 53%. A szofoszbuvir 400 mg-os egyszeri adagjának alkalmazását követően 4 órás hemodialízissel az alkalmazott adag körülbelül 18%-át távolították el.

Azon, súlyos vesekárosodásban szenvedő, HCV-fertőzött felnőtt betegeknek, akik 200 mg szofoszbuvirt kaptak ribavirinnel kombinációban (n = 10), vagy akik 400 mg szofoszbuvirt kaptak ribavirinnel kombinációban (n = 10) 24 héten át, illetve akik 90/400 mg ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésben részesültek (n = 18) 12 héten át, a szofoszbuvir és a GS-331007 farmakokinetikája konzisztens volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknek tapasztaltakkal.

A szofoszbuvir és a GS-331007 farmakokinetikáját vizsgálták HCV-vel fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő, és 8, 12 és 24 héten át ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésben (n = 94) vagy 12 héten át szofoszbuvir/velpatasvir-kezelésben (n = 59) részesülő felnőtt betegeknek, és összehasonlították vesekárosodásban nem szenvedő betegek bevonásával végzett II.-III. fázisú ledipasvir/szofoszbuvir és szofoszbuvir/velpatasvir klinikai vizsgálatokban tapasztaltakkal (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

A legalább 3 éves gyermekeknek és serdülőknek a szofoszbuvir alkalmazását követően a szofoszbuvir és GS-331007-expozíciók a felnőttek II./III. fázisú vizsgálatainak expozícióihoz hasonlóak voltak.

A szofoszbuvir és GS-331007 farmakokinetikáját 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Granulátummag

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
hidroxipropil-cellulóz
vízmentes koloid szilícium-dioxid
nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat

hipromellóz
makrogol 400
amino-metakrilát kopolimer
talkum
sztearinsav
nátrium-lauril-szulfát
vízmentes kolloid szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Sovaldi 150 mg és 200 mg orális granulátum poliészter/alumínium/polietilén filmbevonatból készült tasakokban kapható, dobozban. 28 tasak dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/894/004
EU/1/13/894/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. január 16.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. szeptember 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sovaldi 400 mg filmtabletta
szofoszbuvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg szofoszbuvir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/894/001 28 filmtabletta

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sovaldi 400 mg filmtabletta [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sovaldi 200 mg filmtabletta
szofoszbuvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg szofoszbuvir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta.

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/894/003 28 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sovaldi 200 mg filmtabletta [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sovaldi 150 mg bevont granulátum tasakban
szofoszbuvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg szofoszbuvir bevont granulátumot tartalmazó tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 tasak dobozban.

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/894/004 28 tasak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sovaldi 150 mg bevont granulátum tasakban [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK TASAK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sovaldi 150 mg bevont granulátum tasakban
szofoszbuvir
Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>
--

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA
--

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

GILEAD

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A DOBOZ CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sovaldi 200 mg bevont granulátum tasakban
szofoszbuvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg szofoszbuvir bevont granulátumot tartalmazó tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 tasak dobozban.

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/894/005 28 tasak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sovaldi 200 mg bevont granulátum tasakban [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK TASAK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sovaldi 200 mg bevont granulátum tasakban
szofoszbuvir
Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>
--

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA
--

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

GILEAD

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Sovaldi 400 mg filmdoboz

Sovaldi 200 mg filmdoboz

Szofoszbuvir

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

Ha a Sovaldi-t a gyermekének írták fel, a betegájékoztatóban foglalt információk a gyermekére vonatkoznak (ebben az esetben az „Ön” helyett az „Ön gyermeke” értendő).

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

A Sovaldi a szofoszbuvir nevű hatóanyagot tartalmazza, amelyet felnőttek, serdülők és legalább 3 éves gyermekek hepatitisz C-vírus-fertőzésének kezelésére adnak.

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

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

- Ribavirin (gyermekek, serdülők és felnőttek), vagy
- Peginterferon alfa és ribavirin (felnőttek)

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

2. Tudnivalók a Sovaldi szedése előtt

Ne szedje a Sovaldi-t

- Ha allergiás a szofoszbuvirra vagy a gyógyszer (ezen betegájékoztató 6. pontjában felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **Ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**
 - **rifampicin** (antibiotikum, melyet fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);

- **közönséges orbáncfű** (gyógynövényből készült gyógyszer, melyet depresszió kezelésére alkalmaznak);
- **karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek).

→ Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- Ön jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron-tartalmú gyógyszert szedett szabálytalan szívverésének kezelésére, mivel az szívverése életveszélyes lelassulásához vezethet. Kezelőorvosa fontolóra vehet más kezeléseket, ha szedte ezt a gyógyszert. Ha a Sovaldi-kezelésre szükség van, akkor a szív működés további megfigyelésére lehet szükség;
- Önnek a hepatitisz C-n kívül más májbetegsége is van, például amennyiben májátültetésre vár;
- jelenleg vagy korábban fennálló, hepatitisz B-vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát;
- Ön cukorbeteg. A Sovaldi szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegsége szedett gyógyszerei módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint a Sovaldi.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémáira jelenleg bármilyen gyógyszert szed, vagy szedett az elmúlt hónapokban, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- lassú vagy szabálytalan szívverés, vagy szívritmuszavarok;
- légszomj vagy a meglévő légszomj súlyosbodása;
- mellkasi fájdalom;
- szédülékenység;
- szívdobogásérzés;
- ájulásközel állapota vagy ájulás.

Vérvizsgálatok

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

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

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek. A Sovaldi 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazását még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Sovaldi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Warfarin és egyéb, hasonló, K-vitamin-antagonistáknak – amelyeket a véralvadás és vérrögződés csökkentésére alkalmaznak – szedése esetén kezelőorvosa növelheti a vérvizsgálatok gyakoriságát, hogy ellenőrizze, mennyire jól alvad az Ön vére.

Májműködése a hepatitisz C kezelésével összefüggésben megváltozhat, és ez hatással lehet más gyógyszerekre (például az immunrendszere elnyomására használt gyógyszerekre stb.). Lehetséges, hogy kezelőorvosa a Sovaldi-kezelés megkezdése után rendszeresen mérni fogja ezeknek a gyógyszereknek a szintjét, és előfordulhat, hogy módosítja azok adagját.

Beszéljen kezelőorvosával a Sovaldi szedéséről akkor, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- oxkarbazepin (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszer);
- modafinil (kóros aluszékonyságban [narkolepsziában] szenvedő betegek kezelésére szolgáló gyógyszer, amely segít ébren maradni);
- rifapentin (fertőzések, köztük a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszer).

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

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- amiodaron (a szabálytalan szívverés kezelésére szolgál).

Ha kétségei lennének afelől, hogy milyen gyógyszereket szedhet a Sovaldi-val együtt, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és fogamzásgátlás

A terhességet a Sovaldi ribavirinnel történő egyidejű alkalmazása miatt mindenképp el kell kerülni. Nagyon fontos, hogy nagyon figyelmesen elolvassa a ribavirin betegtájékoztatójának „Terhesség” című pontját. A ribavirin nagyon káros lehet a meg nem született gyermekre. Ezért a nemi élet során különleges óvintézkedésekről kell gondoskodni, amennyiben a teherbe esés bármilyen lehetősége fennáll.

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

Szoptatás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Sovaldi és a hepatitisz C-fertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek egyidejű szedése során a betegek fáradtságról, szédülésről, homályos látásról és figyelemcsökkenésről számoltak be. Ha fáradtnak érzi magát, szédül, homályosan lát vagy nem tud figyelni, miután bevette a Sovaldi-t, nem szabad olyan tevékenységeket végeznie, mint pl. gépjárművezetés, kerékpározás vagy gépek kezelése.

A Sovaldi nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Sovaldi-t?

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

A készítmény ajánlott adagja

A Sovaldi-t az orvosa utasításai szerint kell szednie. A Sovaldi ajánlott adagja **felnőtteknél napi egyszer egy tabletta (400 mg)**, étkezés közben bevéve. Kezelőorvosa elmondja Önnek, mennyi ideig kell szednie a Sovaldi-t.

A Sovaldi ajánlott adagját **a legalább 3 éves gyermekeknél a testtömeg alapján kell meghatározni.**

A Sovaldi-t az orvosa utasításai szerint, étellel vegye be.

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

A Sovaldi-t mindig hepatitisz C ellen alkalmazott egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni, az orvosa utasításainak megfelelően.

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

Veseproblémák

Ha Önnek veseproblémái vannak, vagy vesedialízis-kezelésben részesül, azt feltétlenül közölje kezelőorvosával.

Ha az előírtnál több Sovaldi-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Sovaldi-t

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

Ha kihagyott egy adagot:

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

Ne hagyja abba a Sovaldi szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Ha a Sovaldi-t együtt szedi a szívproblémák kezelésére szedett amiodaronnal, az alábbi mellékhatások közül egyet vagy többet is tapasztalhat:

- lassú vagy szabálytalan szívverés, illetve szívritmuszavarok;
- légszomj vagy a meglévő légszomj súlyosbodása.

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

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

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

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

Vérvizsgálatokkal kimutatható további eltérések:

- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység); amelynek tünetei közé tartozik a fáradtságérzés, fejfájás, testmozgás közben jelentkező légszomj;
- alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia); amelynek tünetei közé tartozik a szokásosnál gyakrabban előforduló fertőzések, ideértve a lázat és hidegrázást, vagy torokfájást, illetve szájüregi fekélyeket is;
- alacsony vérlemezkeszám;
- a májával kapcsolatos eltérések (melyet egy bizonyos anyag, a bilirubin vérben lévő szintjének megemelkedése jelez).

Gyakori mellékhatások

(10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Egyéb mellékhatások, amelyek a szofoszbuvirral történő kezelés alatt tapasztalhatók:

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- kiterjedt, súlyos kiütés hámló bőrrel, amelyet láz, influenzaszerű tünetek, illetve a szájbán, a szemeken és/vagy a nemi szerveken megjelenő hólyagok kísérhetnek (Stevens–Johnson-szindróma).

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Sovaldi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sovaldi?

- **A készítmény hatóanyaga** a szofoszbuvir. 400 mg vagy 200 mg szofoszbuvirt tartalmaz filmtablettánként.
- **Egyéb összetevők:**
Tablettamag:
Mannit, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.

Filmbevonat:
Poli(vinil-alkohol), titán-dioxid, makrogol 3350, talkum, sárga vas-oxid.

Milyen a Sovaldi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Sovaldi 400 mg filmtabletta sárga, kapszula formájú tablettá, amelynek egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „7977” felirat van. A tabletták körülbelül 20 mm hosszú és 9 mm széles.

A Sovaldi 200 mg filmtabletta sárga, ovális filmtabletta, amelynek egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „200” felirat van. A tabletták körülbelül 15 mm hosszú és 8 mm széles.

Minden Sovaldi 400 mg filmtabletta tartály szilikagél nedvességmegkötőt (szárító szert) tartalmaz, amelyet a tabletták védelme érdekében a tartályban kell tartani. A szilikagél nedvességmegkötő egy külön tasakban vagy dobozkában van, és nem szabad lenyelni.

A következő kiegészítések állnak rendelkezésre:

- 1 db, 28 filmtablettát tartalmazó tartály, dobozban a 400 mg és 200 mg filmtabletta esetében
 - és 84 filmtabletta (3 db, 28 filmtablettát tartalmazó tartály) csak a 400 mg filmtabletta esetében.
- Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BVTél/Tel: + 32
(0) 24 01 35 50

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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 (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: +353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113700

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Sovaldi 150 mg bevont granulátum tasakban

Sovaldi 200 mg bevont granulátum tasakban

szofoszbuvir

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

Ha a Sovaldi-t a gyermekének írták fel, a betegtájékoztatóban foglalt információk a gyermekére vonatkoznak (ebben az esetben az „Ön” helyett az „Ön gyermeke” értendő).

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

A Sovaldi granulátum a szofoszbuvir nevű hatóanyagot tartalmazza, amelyet **felnőttek, serdülők és legalább 3 éves gyermekek** hepatitisz C-vírus-fertőzésének kezelésére adnak granulátum formájában.

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

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

- Ribavirin (gyermekek, serdülők és felnőttek), vagy
- Peginterferon alfa és ribavirin (felnőttek)

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

2. Tudnivalók a Sovaldi szedése előtt

Ne szedje a Sovaldi-t

- Ha allergiás a szofoszbuvirra vagy a gyógyszer (ezen betegtájékoztató 6. pontjában felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **Ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**
 - **rifampicin** (antibiotikum, melyet fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);

- **közönséges orbáncfű** (gyógynövényből készült gyógyszer, melyet depresszió kezelésére alkalmaznak);
- **karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek).

→ Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- Ön jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron-tartalmú gyógyszert szedett szabálytalan szívverésének kezelésére, mivel az szívverése életveszélyes lelassulásához vezethet. Kezelőorvosa fontolóra vehet más kezeléseket, ha szedte ezt a gyógyszert. Ha a Sovaldi-kezelésre szükség van, akkor a szív működés további megfigyelésére lehet szükség;
- Önnek a hepatitisz C-n kívül más májbetegsége is van, például amennyiben májátültetésre vár;
- jelenleg vagy korábban fennálló hepatitisz B-vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát;
- Ön cukorbeteg. A Sovaldi szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegségre szedett gyógyszerei módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint a Sovaldi.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémáira jelenleg bármilyen gyógyszert szed, vagy szedett az elmúlt hónapokban, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- lassú vagy szabálytalan szívverés, vagy szívritmuszavarok;
- légszomj vagy a meglévő légszomj súlyosbodása;
- mellkasi fájdalom;
- szédülékenység;
- szívdobogásérzés;
- ájulásközel állapota vagy ájulás.

Vérvizsgálatok

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

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

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek. A Sovaldi 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazását még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Sovaldi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Warfarin és egyéb, hasonló, K-vitamin-antagonistáknak – amelyeket a véralvadás és vérrögződés csökkentésére alkalmaznak – szedése esetén kezelőorvosa növelheti a vérvizsgálatok gyakoriságát, hogy ellenőrizze, mennyire jól alvad az Ön vére.

Májműködése a hepatitisz C kezelésével összefüggésben megváltozhat, és ez hatással lehet más gyógyszerekre (például az immunrendszere elnyomására használt gyógyszerekre stb.). Lehetséges, hogy kezelőorvosa a Sovaldi-kezelés megkezdése után rendszeresen mérni fogja ezeknek a gyógyszereknek a szintjét, és előfordulhat, hogy módosítja azok adagját.

Beszéljen kezelőorvosával a Sovaldi szedéséről akkor, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- oxkarbazepin (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszer);
- modafinil (kóros aluszékonyságban [narkolepsziában] szenvedő betegek kezelésére szolgáló gyógyszer, amely segít ébren maradni);
- rifapentin (fertőzések, köztük a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszer).

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

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- amiodaron (a szabálytalan szívverés kezelésére szolgál).

Ha kétségei lennének afelől, hogy milyen gyógyszereket szedhet a Sovaldi-val együtt, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és fogamzásgátlás

A terhességet a Sovaldi ribavirinnel történő egyidejű alkalmazása miatt mindenképp el kell kerülni. Nagyon fontos, hogy nagyon figyelmesen elolvassa a ribavirin betegtájékoztatójának „Terhesség” című pontját. A ribavirin nagyon káros lehet a meg nem született gyermekre. Ezért a nemi élet során különleges óvintézkedésekről kell gondoskodni, amennyiben a teherbe esés bármilyen lehetősége fennáll.

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

Szoptatás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Sovaldi és a hepatitisz C-fertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek egyidejű szedése során a betegek fáradtságról, szédülésről, homályos látásról és figyelemcsökkenésről számoltak be. Ha fáradtnak érzi magát, szédül, homályosan lát vagy nem tud figyelni, miután bevette a Sovaldi-t, nem szabad olyan tevékenységeket végeznie, mint pl. gépjárművezetés, kerékpározás vagy gépek kezelése.

A Sovaldi granulátum laktózt tartalmaz

- Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Sovaldi granulátum nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Sovaldi-t?

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

A készítmény ajánlott adagja

A Sovaldi-t az orvosa utasításai szerint kell szednie. Kezelőorvosa elmondja Önnek, mennyi ideig kell szednie a Sovaldi-t, és hány tasakot kell bevennie.

Az ajánlott adag a **tasak(ok) teljes tartalma, napi egyszer**, röviddel étkezés előtt, az után vagy azzal együtt bevéve.

A Sovaldi orális granulátum lenyelését étellel vagy vízzel lehet segíteni az alábbiaknak megfelelően. Alternatív megoldásként a Sovaldi étel vagy víz nélkül is lenyelhető.

A Sovaldi-t mindig hepatitisz C ellen alkalmazott egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni, az orvosa utasításainak megfelelően.

A Sovaldi granulátum bevétele étellel a nyelés megkönnyítése érdekében:

1. Tartsa a tasakot úgy, hogy a vágóvonal a felső részén legyen.
2. Finoman rázza meg a tasakot, hogy tartalma az aljában gyűljön össze.
3. Tépje el a tasakot a vágóvonal mentén, vagy vágja le ollóval.
4. Óvatosan öntse a tasak teljes tartalmát legalább egy kanálnyi, nem savas, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű lágy ételre (pl. csokoládészirup, burgonyapüré, fagylalt).
5. Ellenőrizze, hogy a tasakban nem maradt több granulátum.
6. Az étellel való óvatos összekeveréstől számított 30 percen belül vegye be az összes granulátumot.
7. Az étel és granulátum keverékét egyszerre, rágás nélkül nyelje le, hogy ne érezze a keserű ízt. Ellenőrizze, hogy az egész ételt lenyelte-e.

A Sovaldi bevétele étel vagy víz nélkül, illetve bevétele vízzel a nyelés megkönnyítése érdekében:

1. Tartsa a tasakot úgy, hogy a vágóvonal a felső részén legyen.
2. Finoman rázza meg a tasakot, hogy tartalma az aljában gyűljön össze.
3. Tépje el a tasakot a vágóvonal mentén, vagy vágja le ollóval.
4. A granulátumot közvetlenül a szájába is beveheti, és rágás nélkül lenyelheti, hogy ne érezze a keserű ízt, vagy nem savas folyadékkal (pl. vízzel) is beveheti. Ne használjon gyümölcslevet (pl. alma-, áfonya-, grépfrút-, narancs- vagy ananászlé), mivel savasak, ezért nem szabad használni ezeket.
5. Ellenőrizze, hogy a tasakban nem maradt több granulátum.
6. Nyelje a teljes granulátum mennyiségét.

Ha a Sovaldi bevételét követő **2 órán belül** hány, vegyen be egy újabb adagot. Ha a Sovaldi bevételét követő **2 óra elteltével** hány, akkor a következő, szokásos időben történő adag bevételéig nem kell újabb adagot bevennie.

Veseproblémák

Ha Önnek veseproblémái vannak, vagy vesedialízis-kezelésben részesül, azt feltétlenül közölje kezelőorvosával.

Ha az előírtnál több Sovaldi-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Sovaldi-t

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

Ha kihagyott egy adagot:

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

Ne hagyja abba a Sovaldi szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Ha a Sovaldi-t együtt szedi a szívproblémák kezelésére szedett amiodaronnal, az alábbi mellékhatások közül egyet vagy többet is tapasztalhat:

- lassú vagy szabálytalan szívverés, illetve szívritmuszavarok;
- légszomj vagy a meglévő légszomj súlyosbodása.

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

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

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

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

Vérvizsgálatokkal kimutatható további eltérések:

- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység); amelynek tünetei közé tartozik a fáradtságérzés, fejfájás, testmozgás közben jelentkező légszomj;
- alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia); amelynek tünetei közé tartozik a szokásosnál gyakrabban előforduló fertőzések, ideértve a lázat és hidegrázást, vagy torokfájást, illetve szájüregi fekélyeket is;
- alacsony vérlemezkeszám;
- a májával kapcsolatos eltérések (melyet egy bizonyos anyag, a bilirubin vérben lévő szintjének megemelkedése jelez).

Gyakori mellékhatások

(10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hangulatváltozás, lehangoltság, szorongás és nyugtalanság;
- homályos látás;
- erős fejfájás (migrén), memóriazavar, koncentrációzavar;
- fogyás;
- testmozgás közben jelentkező légszomj;
- kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, szájszárazság, emésztési zavar, savas reflux;
- hajhullás és a haj elvékonyodása;

- száraz bőr;
- hátfájás, izomgörcsök;
- mellkasi fájdalom, gyengeségérzés;
- megfázás (nazofaringitisz).

Egyéb mellékhatások, amelyek a szofoszbuvirral történő kezelés alatt tapasztalhatók:

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- kiterjedt, súlyos kiütés hámló bőrrel, amelyet láz, influenzaszerű tünetek, illetve a szájbán, a szemeken és/vagy a nemi szerveken megjelenő hólyagok kísérhetnek (Stevens–Johnson-szindróma).

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Sovaldi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sovaldi?

A készítmény hatóanyaga a szofoszbuvir.

- **A Sovaldi 150 mg bevont granulátum tasakban** 150 mg szofoszbuvirt tartalmaz tasakonként.
- **A Sovaldi 200 mg bevont granulátum tasakban** 200 mg szofoszbuvirt tartalmaz tasakonként.
- **Egyéb összetevők:** laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropil cellulóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, nátrium-sztearil-fumarát, hipromellóz, makrogol 400, amino-metakrilát kopolimer, talkum, sztearinsav, nátrium-lauril-szulfát.

Milyen a Sovaldi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A granulátum fehér vagy csaknem fehér színű, tasakban található.

A következő kiszerelés áll rendelkezésre:

- 28 tasak dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8 000 113700

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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