

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sovaldi 400 mg apvalkotās tabletes

Sovaldi 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Sovaldi 400 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sofosbuvīra (*sofosbuvir*).

Sovaldi 200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg sofosbuvīra (*sofosbuvir*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Sovaldi 400 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, kapsulas formas apvalkotā tablete aptuveni 20 mm x 9 mm izmērā ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „7977” otrā pusē.

Sovaldi 200 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, ovālas formas apvalkotā tablete aptuveni 15 mm x 8 mm izmērā ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „200” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sovaldi ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem vecumā no 3 gadiem un vecākiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par C hepatīta vīrusa (CHV) genotipa specifisko aktivitāti skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Sovaldi terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi HCH pacientu ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā Sovaldi deva pieaugušiem pacientiem ir viena 400 mg tablete iekšķīgi reizi dienā kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteicamā Sovaldi deva pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem tiek noteikta pēc ķermeņa masas (kā norādīts 2. tabulā). Sovaldi jālieto kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sovaldi granulas iekšķīgai lietošanai ir pieejamas hroniskas HCV infekcijas ārstēšanai pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem, kuriem ir grūtības norīt apvalkotās tabletes. Lūdzu skatīt Sovaldi granulu 150 mg vai 200 mg zāļu aprakstu.

Sovaldi ir jālieto vienlaicīgi kopā ar citām zālēm. Sovaldi lietošana monoterapijā nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu). Skatīt arī kombinācijā ar Sovaldi lietoto zāļu aprakstus. Ieteicamās, ar Sovaldi vienlaicīgi lietojamās zāles un ārstēšanas ilgums kombinētā terapijā norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles un ārstēšanas ilgums pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem, kas tiek ārstēti ar Sovaldi kombinētajā terapijā

Pacientu populācija*	Ārstēšana	Ilgums
Pieauguši pacienti ar HCH 1., 4., 5. vai 6. genotipu	Sovaldi + ribavirīns ^c + alfa peginterferons	12 nedēļas ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirīns ^c	24 nedēļas
	Tikai lietošanai pacientiem, kas nav piemēroti vai nepanes alfa peginterferona terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu)	
Pieauguši pacienti un pediatrijas pacienti no 3 gadu vecuma un vecāki ar HCH 2. genotipu	Sovaldi ^d + ribavirīns ^{c, e}	12 nedēļas ^b
Pieauguši pacienti ar HCH 3. genotipu	Sovaldi + ribavirīns ^c + alfa peginterferons	12 nedēļas ^b
	Sovaldi + ribavirīns ^c	24 nedēļas
Pediatrijas pacienti no 3 gadu vecuma un vecāki ar HCH 3. genotipu	Sovaldi ^d + ribavirīns ^c	24 nedēļas
Pieauguši pacienti ar HCH, kuriem paredzēta aknu transplantācija	Sovaldi + ribavirīns ^c	Līdz aknu transplantācijai ^f

* Ietver pacientus ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) vienlaicīgu infekciju.

- Iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 1. genotipu nav datu par Sovaldi, ribavirīna un alfa peginterferona kombināciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Jāapsver iespēja lietot terapiju ilgāk par 12 nedēļām līdz 24 nedēļām, īpaši tām pacientu apakšgrupām, kurām pastāv viens vai vairāki faktori, kas vēsturiski ir saistīti ar vājāku atbildes reakciju uz interferonu saturošām terapijas shēmām (piemēram, progresējoša fibroze/ciroze, augsta sākotnējā vīrusu koncentrācija, melnādaino rase, IL28B bez CC alēles genotips, iepriekšēja neregulāra ārstēšana ar alfa peginterferona un ribavirīna terapiju).
- Pieaugušie: pēc ķermeņa masas noteikta ribavirīna deva (<75 kg = 1000 mg un ≥75 kg = 1200 mg), ko lieto iekšķīgi kopā ar uzturu, sadalot divās devās.
- Ieteikumus par Sovaldi devu, kas noteikta pēc ķermeņa masas, pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem skatīt 2. tabulā.
- Ieteikumus par ribavirīna devu, kas noteikta pēc ķermeņa masas, pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem skatīt 3. tabulā.
- Skatīt turpmāk Īpašas pacientu populācijas – Pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija.

2. tabula. Devas pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem, kas lieto Sovaldi tabletes*

Ķermeņa masa (kg)	Sovaldi tablešu devas	Sofosbuvīra dienas deva
≥35	viena 400 mg tablete reizi dienā vai divas 200 mg tabletes reizi dienā	400 mg/dienā
no 17 līdz <35	viena 200 mg tablete reizi dienā	200 mg/dienā

*Sovaldi ir pieejams arī granulu veidā lietošanai pediatrijas pacientiem ar HCH, no 3 gadu vecuma un vecākiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar ķermeņa masu <17 kg nav ieteicams lietot tabletes. Lūdzu skatīt Sovaldi granulu 150 mg vai 200 mg zāļu aprakstu.

Pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem ieteicams lietot šādas ribavirīna devas, ja ribavirīnu sadala divās dienas devās un lieto kopā ar ēdienu:

3. tabula. Vadlīnijas par ribavirīna lietošanu kombinācijā ar Sovaldi CHV inficētiem pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem

Kermeņa masa kg (mārciņas)	RBV dienas deva*
<47 (<103)	15 mg/kg/dienā
47-49 (103-108)	600 mg/dienā
50-65 (110-143)	800 mg/dienā
66-80 (145-176)	1000 mg/dienā
>81 (178)	1200 mg/dienā

* Ribavirīna dienas devas ir balstīta uz pacienta masu un tiek lietota iekšķīgi, sadalot divās devās, kopā ar uzturu.

Informāciju par vienlaicīgu lietošanu ar citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem pret CHV skatīt 4.4. apakšpunktā.

Devas pielāgošana pieaugušajiem

Sovaldi devas samazināšana nav ieteicama.

Ja sofosbuvīru lieto kombinācijā ar alfa peginterferonu un ja pacientam rodas nopietna nevēlama blakusparādība, kas, iespējams, saistīta ar šīm zālēm, alfa peginterferona devu nepieciešams samazināt vai lietošanu pārtraukt. Papildu informāciju par alfa peginterferona devas samazināšanu un/vai zāļu lietošanas pārtraukšanu skatīt alfa peginterferona zāļu aprakstā.

Ja pacientiem ir nopietna nevēlama blakusparādība, kas iespējami saistīta ar ribavirīnu, ribavirīna deva ir jāpielāgo vai jāpārtrauc tā lietošana, ja piemērojams, līdz nevēlamā blakusparādība ir izzudusi vai tās smagums ir samazinājies. 4. tabulā norādītas vadlīnijas devas pielāgošanai un zāļu lietošanas pārtraukšanai atkarībā no pacienta hemoglobīna koncentrācijas un sirds-asinsvadu sistēmas stāvokļa.

4. tabula. Vadlīnijas ribavirīna devas pielāgošanai pieaugušajiem, lietojot kopā ar Sovaldi

Laboratorijas rādītāji	Samaziniet ribavirīna devu līdz 600 mg/dienā, ja:	Pārtrauciet ribavirīna lietošanu, ja:
Hemoglobīna koncentrācija pacientiem bez sirds slimības	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobīna koncentrācija pacientiem ar stabilu sirds slimību anamnēzē	hemoglobīna līmeņa samazināšanās par ≥ 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu ārstēšanas periodā	< 12 g/dl, lai arī 4 nedēļas lietota samazināta deva

Pēc terapijas pārtraukšanas sakarā ar pārmaiņām laboratoriskajās analīzēs vai klīniskiem simptomiem var mēģināt atsākt ribavirīna terapiju, lietojot devu 600 mg dienā, un to var vēlāk palielināt līdz 800 mg dienā. Tomēr nav ieteicams palielināt devu līdz sākotnējai ribavirīna devai (1000 mg līdz 1200 mg dienā).

Devas pielāgošana pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem

Sovaldi devas samazināšana nav ieteicama.

Ja pacientiem ir nopietna nevēlama blakusparādība, kas iespējami saistīta ar ribavirīnu, ribavirīna deva ir jāpielāgo vai jāpārtrauc tā lietošana, ja piemērojams, līdz nevēlamā blakusparādība ir izzudusi vai tās smagums ir samazinājies. Ieteikumus par devas pielāgošanu vai lietošanas pārtraukšanu skatīt ribavirīna parakstīšanas informācijas avotos.

Zāļu lietošanas pārtraukšana

Ja tiek pilnībā pārtraukta ar Sovaldi kombinācijā izmantoto zāļu lietošana, jāpārtrauc arī Sovaldi lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vemšana un devu izlaišana

Pacientiem jānorāda, ka, ja 2 stundu laikā pēc devas lietošanas sākas vemšana, jālieto vēl viena deva. Ja vemšana sākas vairāk nekā 2 stundas pēc devas lietošanas, papildu deva nav jālieto. Šo ieteikumu

pamatā ir dati par sofosbuvīra un GS-331007 uzsūkšanās kinētiku, kas liecina, ka lielākā daļa devas uzsūcas 2 stundu laikā pēc lietošanas.

Ja deva ir izlaista un pagājušas mazāk nekā 18 stundas pēc parastā lietošanas laika, pacientiem jānorāda lietot devu, cik drīz vien iespējams, un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Ja pagājušas vairāk nekā 18 stundas, pacientiem jānorāda nogaidīt un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Pacientiem jānorāda, ka nedrīkst lietot dubultu devu.

Īpašas pacientu populācijas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav paredzēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Personām ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama Sovaldi devas pielāgošana.

Dati par drošumu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] <30 ml/min/1,73 m²) un terminālu nieru slimību (TNS), kam nepieciešama hemodialīze, ir ierobežoti. Sovaldi šiem pacientiem var lietot bez devas pielāgošanas, ja nav pieejamas citas piemērotas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C klase pēc *Child-Pugh-Turcotte* skalas (CPT) klasifikācijas) nav nepieciešama Sovaldi devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sovaldi drošums un efektivitāte pacientiem ar dekompensētu cirozi nav pierādīta.

Pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija

Sovaldi lietošanas ilgums pacientiem, kuriem paredzēta aknu transplantācija, jānosaka, ņemot vērā iespējamās ieguvumus un riskus konkrētajam pacientam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieauguši aknu transplantācijas saņēmēji

Aknu transplantācijas saņēmējiem Sovaldi kombinācijā ar ribavirīnu ieteicams lietot 24 nedēļas. Ieteicamā ribavirīna sākotnējā deva pieaugušajiem ir 400 mg, ko lieto iekšķīgi kopā ar uzturu, sadalot divās devās. Ja ribavirīna sākotnējā deva tiek labi panesta, devu var titrēt līdz maksimāli 1000 – 1200 mg dienā (1000 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir <75 kg, un 1200 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥75 kg). Ja ribavirīna sākotnējā deva netiek labi panesta, deva ir jāsamazina atbilstoši klīniskajām indikācijām atkarībā no hemoglobīna līmeņa (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija vecumā līdz 3 gadiem

Sovaldi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 3 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacienti jāinformē, ka tablete(-es) jānorij vesela(-as). Apvalkoto(-ās) tableti(-es) nedrīkst košļāt vai sasmalcināt, jo aktīvajai vielai ir rūgta garša. Tablete(-s) jālieto kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) induktori (piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns un asinszāle). Vienlaicīga lietošana ar tām var būtiski samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un var samazināt Sovaldi iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

Sovaldi nav ieteicams lietot monoterapijā un ir jānozīmē kombinācijā ar citām zālēm C hepatīta infekcijas ārstēšanai. Ja tiek pilnībā pārtraukta ar Sovaldi kombinācijā izmantoto zāļu lietošana, jāpārtrauc arī Sovaldi lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms Sovaldi terapijas uzsākšanas iepazīstieties ar vienlaicīgi lietoto zāļu aprakstiem.

Smaga bradikardija un sirds blokāde

Lietojot sofosbuvīru saturošas shēmas kombinācijā ar amiodaronu, ir ziņots par dzīvībai bīstamas smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem. Bradikardija parasti parādījās dažu stundu vai dienu laikā, taču ilgākos gadījumos lielākoties līdz 2 nedēļām pēc CHV terapijas uzsākšanas.

Pacientiem, kuri lieto Sovaldi, amiodaronu drīkst lietot tikai tad, ja ir citu alternatīvu antiaritmisko līdzekļu terapijas nepanesība vai tā ir kontrindicēta.

Ja vienlaicīga amiodarona lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, pacientiem ieteicams veikt kardioloģisku uzraudzību stacionārā pirmās 48 stundas pēc vienlaicīgas lietošanas, pēc tam katru dienu jāveic ambulatora sirdsdarbības uzraudzība vai sirdsdarbības paškontrolē, vismaz pirmās 2 ārstēšanas nedēļas.

Amiodarona garā eliminācijas pusperioda dēļ arī pacientiem, kuri dažu pēdējo mēnešu laikā ir pārtraukuši amiodarona lietošanu un sāks lietot Sovaldi, jāveic kardioloģiska uzraudzība, kā aprakstīts iepriekš.

Visi pacienti, kas vienlaicīgi lieto vai nesen ir lietojuši amiodaronu, jābrīdina par bradikardijas un sirds blokādes simptomiem un jānorāda, ka to parādīšanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas konsultācijas.

CHV/BHV (B hepatīta vīruss) vienlaicīga infekcija

Saņemti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācijas gadījumiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Dažkārt šie gadījumi beigušies letāli. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Ar BHV/CHV inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Iepriekš ārstēti pacienti ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu

Sovaldi nav pētīts 3. fāzes pētījumā iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu. Tādējādi optimālais ārstēšanas ilgums šai populācijai nav noteikts (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Jāapsver šo pacientu ārstēšana un iespēja lietot sofosbuvīra, alfa peginterferona un ribavirīna terapiju ilgāk par 12 nedēļām līdz 24 nedēļām, īpaši tām pacientu apakšgrupām, kurām pastāv viens vai vairāki faktori, kas vēsturiski ir saistīti ar vājāku atbildes reakciju uz interferonu saturošām terapijas shēmām (progresējoša fibroze/ciroze, augsta sākotnējā vīrusu koncentrācija, melnādaino rase, IL28B bez CC alēles genotips).

Pacienti ar CHV infekcijas 5. vai 6. genotipu

Klīniskie dati, kas apstiprinātu Sovaldi lietošanu pacientiem ar CHV infekcijas 5. un 6. genotipu, ir ļoti ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Interferonu nesaturoša terapija pacientiem ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu

Pacientiem ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu 3. fāzes pētījumos nav pētītas interferonu nesaturošas terapijas shēmas kombinācijā ar Sovaldi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Optimālās shēmas un ārstēšanas ilgums nav noteikts. Šīs shēmas vajadzētu lietot tikai tiem pacientiem, kuri nepanes interferona terapiju vai nav tai piemēroti, un kuriem nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Vienlaicīga lietošana ar citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem pret CHV

Sovaldi vienlaicīgi ar citām tiešas darbības pretvīrusu zālēm drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums pārsniedz riskus, pamatojoties uz pieejamiem datiem. Nav datu, kas atbalstītu Sovaldi un telaprevīra vai boceprevīra vienlaicīgu lietošanu. Šāda vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar ribavirīnu grūtniecības laikā

Lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavirīnu vai alfa peginterferonu/ribavirīnu, sievietēm reproduktīvā vecumā vai to vīriešu kārtas partneriem ārstēšanas periodā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, kā norādīts ribavirīna zāļu aprakstā. Papildu informāciju skatīt ribavirīna zāļu aprakstā.

Lietošana kopā ar mēreniem P-gp induktoriem

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā mēreni P-gp induktori (piemēram, modafinils, okskarbazepīns un rifapentīns), var samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Sovaldi terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Sovaldi nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana cukura diabēta pacientiem

Uzsākot C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanu ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli, cukura diabēta pacientiem var uzlaboties glikozes kontrole, kas potenciāli var izraisīt simptomātisku hipoglikēmiju. Cukura diabēta pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli, ir rūpīgi jākontrolē cukura līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā, un nepieciešamības gadījumā jāmaina diabēta medikamentozā terapija. Par diabēta ārstēšanu atbildīgais pacients ir jāinformē par ārstēšanas uzsākšanu ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli.

Nieru darbības traucējumi

Dati par drošumu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($aG\bar{F}\bar{A} < 30$ ml/min/1,73 m²) vai TNS, kam nepieciešama hemodialīze, ir ierobežoti. Sovaldi šiem pacientiem var lietot bez devas pielāgošanas, ja nav pieejamas citas piemērotas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktus). Lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavirīnu vai alfa peginterferonu/ribavirīnu pacientiem ar kreatinīna klīrensu (K_{rCl}) < 50 ml/min, skatiet arī ribavirīna zāļu aprakstu (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles. Pēc iekšķīgas Sovaldi lietošanas sofosbuvīrs strauji uzsūcas un tiek pakļauts plašam pirmā loka aknu un zarnu trakta metabolismam. Notiekot priekšzāļu intracelulārai hidrolītiskai šķelšanai, ko katalizē enzīmi, tai skaitā karboksilesterāze 1, un turpmākai fosforilācijai, ko katalizē nukleotīdu kināzes, veidojas farmakoloģiski aktīvs uridīna nukleozīda analoga trifosfāts. Galvenais neaktīvais cirkulējošais metabolīts GS-331007, kas nodrošina vairāk nekā 90% no ar zālēm saistītās sistēmiskās iedarbības, veidojas pa ceļiem, kas ir secīgi un paralēli aktīvā metabolīta veidošanās ceļiem. Pats sofosbuvīrs nodrošina apmēram 4% no ar zālēm saistītās sistēmiskās iedarbības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskajos farmakoloģijas pētījumos farmakokinētiskās analīzes nolūkos pētīja gan sofosbuvīru, gan GS-331007.

Atšķirībā no GS-331007 sofosbuvīrs ir zāļu transportvielas P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP) substrāts.

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā spēcīgi P-gp induktori (karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns un asinszāle), var būtiski samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Sovaldi terapeitisko iedarbību, tāpēc tās ir kontraindicētas lietošanai kopā ar Sovaldi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā mēreni P-gp induktori (piemēram, modafinils, okskarbazepīns un rifapentīns), var samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Sovaldi terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Sovaldi nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-gp un/vai BCRP, var palielināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā, neizraisot GS-331007 plazmas koncentrācijas pieaugumu; tāpēc Sovaldi var lietot kopā ar P-gp un/vai BCRP inhibitoriem. Sofosbuvīrs un GS-331007 nav P-gp un BCRP inhibitori, tāpēc nav sagaidāma zāļu, kas ir šo transportvielu substrāti, iedarbības pastiprināšanās sofosbuvīra un GS-331007 ietekmē.

Sofosbuvīra intracelulāro metabolās aktivācijas ceļu galvenokārt nosaka zemas afinitātes un augstas kapacitātes hidrolīzes un nukleotīdu fosforilēšanās procesi, kurus visticamāk neietekmē vienlaicīga zāļu lietošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kas tiek ārstēti ar K vitamīna antagonistiem

Tā kā ārstēšanas laikā ar Sovaldi var izmainīties aknu darbība, ieteicama rūpīga starptautiskās normalizētās attiecības (*INR*) rādītāju uzraudzība.

Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu (*direct-acting antivirals*, DAA) ietekme uz zālēm, kas metabolizējas aknās

Lietojot DAA, aknu funkciju izmaiņas saistībā ar CHV klīrensu var ietekmēt farmakokinētiku zālēm, kas metabolizējas aknās (piemēram, tādiem imūnsupresantiem kā kalcineirīna inhibitori).

Cita mijiedarbība

Informācija par Sovaldi mijiedarbību ar citām iespējami vienlaicīgi lietotām zālēm ir apkopota turpmāk 5. tabulā (kur pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātās vidējās ģeometriskās vērtības (*geometric least squares mean* – GLSM) 90% ticamības intervāls (TI) atradās „↔”, pārsniedza „↑” vai nesasniedza „↓” iepriekš definētās ekvivalences robežas). Tabula neietver visus iespējamus variantus.

5. tabula. Sovaldi mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a, b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
ANALEPTISKIE LĪDZEKĻI		
Modafinils	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar modafinilu samazina sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Sovaldi terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Amiodarons	Ietekme uz amiodarona un sofosbuvīra koncentrāciju nav zināma.	Amiodarona lietošana vienlaicīgi ar sofosbuvīru saturošu shēmu var izraisīt nopietnu simptomātisku bradikardiju. Lietojiet tikai, ja citas alternatīvas nav pieejamas. Ja šīs zāles lieto kopā ar Sovaldi, ieteicama rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
ANTIKOAGULANTI		
K vitamīna antagonisti	Mijiedarbības pētījumi nav veikti.	Lietojot visus K vitamīna antagonistus, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību. Tas ir saistīts ar aknu darbības izmaiņām ārstēšanas laikā ar Sovaldi.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Fenobarbitāls Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Sovaldi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar fenobarbitālu un fenitoīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Karbamazepīns	<i>Sofosbuvīrs</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NP) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NP) (inducē P-gp)	Sovaldi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar karbamazepīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Okskarbazepīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar okskarbazepīnu samazina sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Sovaldi terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI		
Rifampicīns ^f (600 mg vienreizēja deva)	<i>Sofosbuvīrs</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NP) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NP) (inducē P-gp)	Sovaldi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifampicīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a, b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
Rifabutinā	<i>Sofosbuvīrs</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (NP) <i>GS 331007</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (NP) (inducē P-gp)	Lietojot Sovaldi un rifabutinā vienlaicīgi, nav nepieciešama Sovaldi devas pielāgošana.
Rifapentīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar rifapentīnu samazina sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Sovaldi terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
ĀRSTNIECĪBAS AUGUS SATUROŠI UZTURA BAGĀTINĀTĀJI		
Asinszāles preparāti	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Sovaldi kontrindicēts lietošanai kopā ar asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu).
CHV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: CHV PROTEĀZES INHIBITORI		
Boceprevīrs (BOC) Telaprevīrs (TPV)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ sofosbuvīrs (TPV) ↔ sofosbuvīrs (BOC) ↔ GS-331007 (TPV vai BOC)	Nav datu par savstarpēju zāļu mijiedarbību, vienlaicīgi lietojot Sovaldi ar boceprevīru vai telaprevīru.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Metadons ^f (Uzturošā metadona terapija [no 30 līdz 130 mg/dienā])	<i>R-metadons</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-metadons</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>Sofosbuvīrs</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C _{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22) C _{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un metadonu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai metadona devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a, b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns ^e (600 mg vienreizēja deva)	<i>Ciklosporīns</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NP) <i>Sofosbuvīrs</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NP)	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, nav nepieciešama sofosbuvīra vai ciklosporīna devas pielāgošana. Vēlāk vajadzīga rūpīga uzraudzība un varētu būt nepieciešama ciklosporīna devas pielāgošana.
Takrolīms ^e (5 mg vienreizēja deva)	<i>Takrolīms</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NP) <i>Sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NP)	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, nav nepieciešama sofosbuvīra vai takrolīma devas pielāgošana. Vēlāk vajadzīga rūpīga uzraudzība un varētu būt nepieciešama takrolīma devas pielāgošana.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI		
Efavirens ^f (600 mg reizi dienā) ^d	<i>Efavirens</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>Sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un efavirensu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai efavirensa devas pielāgošana.
Emtricitabīns ^f (200 mg reizi dienā) ^d	<i>Emtricitabīns</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>Sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un emtricitabīnu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai emtricitabīna devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a, b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
Tenofovīra disoproksils ^f (245 mg reizi dienā) ^d	<i>Tenofovīrs</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>Sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un tenofovīra disoproksilu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai tenofovīra disoproksila devas pielāgošana.
Rilpivirīns ^f (25 mg reizi dienā)	<i>Rilpivirīns</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>Sofosbuvīrs</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un rilpivirīnu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai rilpivirīna devas pielāgošana.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: HIV PROTEĀZES INHIBITORI		
Ar ritonavīru papildināts darunavīrs ^f (800/100 mg reizi dienā)	<i>Darunavīrs</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>Sofosbuvīrs</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un darunavīru vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai darunavīra (papildināta ar ritonavīru) devas pielāgošana.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: INTEGRĀZES INHIBITORI		
Raltegravīrs ^f (400 mg divas reizes dienā)	<i>Raltegravīrs</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>Sofosbuvīrs</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un raltegravīru vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai raltegravīra devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a, b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
IEKŠĶĪGI LIETOJAMI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Norgestimāts/etinilestradiols	<i>Norgestromīns</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NP) <i>Norgestrels</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NP) <i>Etinilestradiols</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un norgestimātu/etinilestradiolu vienlaicīgi, nav nepieciešama norgestimāta/etinilestradiola devas pielāgošana.

NP = nav pieejams/neattiecas

a. Vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētisko rādītāju vidējā attiecība (90% TI) ar/bez sofosbuvīra un sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētisko rādītāju vidējā attiecība ar/bez vienlaicīgi lietotajām zālēm. Nav ietekmes = 1,00

b. Visi mijiedarbības pētījumi veikti veseliem brīvprātīgajiem

c. Salīdzinājumam par pamatu izmantota vēsturiskā kontrole

d. Lietots kā Atripļa

e. Bioekvivalences robeža 80%-125%

f. Ekvivalences robeža 70%-143%

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavīrīnu vai alfa peginterferonu/ribavīrīnu, pacientēm un vīriešu kārtas pacientu partnerēm ārkārtīgi rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Visām dzīvnieku sugām saskarsmē ar ribavīrīnu novērota būtiska teratogēna un/vai embriocīda iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā vai to vīriešu kārtas partneriem ārstēšanas periodā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, kā norādīts ribavīrīna zāļu aprakstā. Papildu informāciju skatīt ribavīrīna zāļu aprakstā.

Grūtniecība

Dati par sofosbuvīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti. Analizējot lielākās testētās devas, žurkām un trušiņiem netika konstatēta ietekme uz augļa attīstību. Tomēr nav bijis iespējams pilnībā paredzēt sofosbuvīra iedarbības robežas žurkām, salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Sovaldi lietošanas grūtniecības laikā.

Tomēr, ja ribavīrīns tiek lietots vienlaicīgi ar sofosbuvīru, jāņem vērā kontrindikācijas par ribavīrīna lietošanu grūtniecības laikā (skatīt arī ribavīrīna zāļu aprakstu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sofosbuvīrs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakokinētiskie dati dzīvniekiem liecina par metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc Sovaldi nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dati par Sovaldi ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sovaldi mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ziņots par nespēku un koncentrēšanās grūtībām, reiboni un neskaidru redzi, lietojot sofosbuvīru kopā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums pieaugušajiem

Nevēlamo blakusparādību izvērtējuma pamatā ir datu apkopojums no pieciem 3. fāzes klīniskajiem pētījumiem (kontrolētiem un nekontrolētiem).

Sovaldi tika pētīts kombinācijā ar ribavīrīnu un ar/bez alfa peginterferona. Šajā kombinācijā sofosbuvīram specifiskas nevēlamās blakusparādības netika konstatētas. Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas saņēma sofosbuvīru un ribavīrīnu vai sofosbuvīru, ribavīrīnu un alfa peginterferonu, bija nespēks, galvassāpes, slikta dūša un bezmiegs.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk norādītas nevēlamās blakusparādības, lietojot sofosbuvīru kombinācijā ar ribavīrīnu vai kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu (6. tabula). Nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

6. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības, lietojot sofosbuvīru kombinācijā ar ribavīrīnu vai ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu

Biežums	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infekcijas un infestācijas</i>		
Bieži	nazofaringīts	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
Ļoti bieži	pazemināta hemoglobīna koncentrācija	anēmija, neitropēnija, samazināts limfocītu skaits, samazināts trombocītu skaits
Bieži	anēmija	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba ^d	samazināta ēstgriba
Bieži		ķermeņa masas samazināšanās
<i>Psihiskie traucējumi</i>		
Ļoti bieži	bezmiegs	bezmiegs
Bieži	depresija	depresija, trauksme, nemiers
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		
Ļoti bieži	galvassāpes	reibonis, galvassāpes
Bieži	koncentrēšanās grūtības	migrēna, atmiņas traucējumi, koncentrēšanās grūtības
<i>Acu bojājumi</i>		
Bieži		neskaidra redze

Biežums	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		
Ļoti bieži		aizdusa, klepus
Bieži	aizdusa, aizdusa pie slodzes, klepus	aizdusa pie slodzes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Ļoti bieži	slikta dūša	caureja, slikta dūša, vemšana
Bieži	diskomforts vēderā, aizcietējumi, dispepsija	aizcietējumi, sausums mutē, gastroezofageāls reflukss
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		
Ļoti bieži	paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs	paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Ļoti bieži		izsitumi, nieze
Bieži	alopēcija, sausa āda, nieze	alopēcija, sausa āda
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		
Ļoti bieži		sāpes locītavās, sāpes muskuļos
Bieži	sāpes locītavās, sāpes mugurā, muskuļu spazmas, sāpes muskuļos	sāpes mugurā, muskuļu spazmas
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
Ļoti bieži	nespēks, aizkaitināmība	drebuļi, nespēks, gripai līdzīgi simptomi, aizkaitināmība, sāpes, drudzis
Bieži	drudzis, astēnija	sāpes krūtīs, astēnija

a. SOF = sofosbuvīrs; b. RBV = ribavīrīns; c. PEG = alfa peginterferons; d. Samazināta ēstgriba tika identificēta kā blakusparādība, lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavīrīna šķīdumu iekšķīgai lietošanai pediatrijas pacientiem no 3 līdz 12 gadiem

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Sirds aritmijas

Ja sofosbuvīru saturošas shēmas lieto kombinācijā ar amiodaronu un/vai citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem.

Ādas bojājumi

Biežums nav zināms: Stīvensa–Džonsona sindroms

Citas īpašās populācijas

HIV/CHV vienlaicīga infekcija

Sofosbuvīra un ribavīrīna drošuma profils pieaugušiem pacientiem ar CHV/HIV vienlaicīgu infekciju bija līdzīgs zāļu drošuma profilam pacientiem ar CHV monoinfekciju, kurus ārstēja ar sofosbuvīru un ribavīrīnu 3. fāzes klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija

Sofosbuvīra un ribavīrīna drošuma profils ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem, kuriem paredzēta aknu transplantācija, bija līdzīgs zāļu drošuma profilam pacientiem, kurus ārstēja ar sofosbuvīru un ribavīrīnu 3. fāzes klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Sofosbuvīrs fiksētas devas kombinācijā ar ledipasvīru ir pētīts 12 nedēļu atklātā pētījumā 18 pacientiem ar 1. genotipa HCH un smagiem nieru darbības traucējumiem (pētījums 0154). Sofosbuvīra drošums, lietojot to fiksētas devas kombinācijā vai nu ar ledipasvīru, vai velpatasvīru, ir pētīts 154 pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze (pētījums 4062 un pētījums 4063). Šajos apstākļos sofosbuvīra metabolīta GS-331007 iedarbība palielinājās 20 reizes, pārsniedzot līmeni, pie kura preklinikajos pētījumos tika konstatētas nevēlamās blakusparādības. Veicot šīs ierobežotās klīniskās drošuma datu kopas analīzi, nevēlamo notikumu un nāves gadījumu skaits būtiski neatšķīrās no rādītājiem, kas sagaidāmi TNS pacientiem.

Pieauguši aknu transplantācijas saņēmēji

Sofosbuvīra un ribavīrina drošuma profils pieaugušajiem aknu transplantācijas saņēmējiem ar hronisku C hepatītu bija līdzīgs zāļu drošuma profilam pacientiem, kurus ārstēja ar sofosbuvīru un ribavīrinu 3. fāzes klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pētījumā 0126 hemoglobīna līmeņa samazināšanos ārstēšanas laikā novēroja ļoti bieži; 32,5% (13 no 40 pacientiem) novēroja hemoglobīna līmeņa samazināšanos līdz < 10 g/dl, 1 pacientam novēroja samazināšanos līdz < 8,5 g/dl. Astoņi pacienti (20%) saņēma epoetīnu un/vai asins produktus. 5 pacientiem (12,5%) pētījuma zāļu lietošana tika pārtraukta, modificēta vai pārtraukta nevēlamu blakusparādību dēļ.

Pediatriskā populācija

Sovaldi drošums un efektivitāte pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem ir balstīts uz datiem, kas iegūti no 106 pacientiem, kuri tika ārstēti ar Sovaldi un ribavīrinu 12 nedēļas (2. genotipa pacienti) un 24 nedēļas (3. genotipa pacienti) 2. fāzes atklātā klīniskajā pētījumā. Sofosbuvīram specifiskas nevēlamās blakusparādības netika konstatētas. Novērotās nevēlamās blakusparādības kopumā bija atbilstošas tām, kas tika novērotas klīniskajos pētījumos ar Sovaldi un ribavīrinu pieaugušajiem (skatīt 6. tabulu). Samazināta ēstgriba tika identificēta kā ļoti bieža blakusparādība pediatrijas pacientiem vecumā no 3 līdz 12 gadiem, lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavīrina šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā dokumentētā sofosbuvīra deva ir vienreizēja supratērapeitiska deva – 1200 mg, 59 veselām personām. Lietojot šādu devu, pētījumā nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi, un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga pacientiem placebo grupā un grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg sofosbuvīra. Lielāku devu iedarbība nav zināma.

Nav pieejami specifiski antidoti lietošanai Sovaldi pārdozēšanas gadījumā. Pēc pārdozēšanas pacientu nepieciešams novērot, lai izvērtētu iespējamo toksicitāti. Ārstēšana Sovaldi pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, ieskaitot vitālo pazīmju un pacienta klīniskā stāvokļa uzraudzību. Ar hemodialīzes palīdzību iespējams efektīvi izvadīt (53% izvades koeficients) no organisma galveno cirkulējošo metabolītu GS-331007. 4 stundu ilgā hemodialīzes seansā izdalījās aptuveni 18% no lietotās devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, tiešas darbības pretvīrusu līdzeklis; ATĶ kods: J05AP08

Darbības mehānisms

Sofosbuvīrs inhibē CHV NS5B RNS-atkarīgo RNS polimerāzi, kurai ir būtiska loma vīrusa replikācijā, un iedarbojas uz visiem genotipiem. Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles, kas intracelulāri metabolizējas par farmakoloģiski aktīvu uridīna analoga trifosfātu (GS-461203), kas savukārt var iekļauties CHV RNS, ar NS5B polimerāzi un kļūt par ķēdes terminatoru. Bioķīmiskajā raudzē GS-461203 inhibēja CHV 1.b, 2.a, 3.a un 4.a genotipa rekombinantās NS5B polimerāzes aktivitāti ar

50% inhibējošās koncentrācijas (IC_{50}) vērtību intervālā no 0,7 līdz 2,6 μM . GS-461203 (sofosbuvīra aktīvais metabolīts) neinhibē cilvēka DNS un RNS polimerāzes vai mitohondriju RNS polimerāzi.

Pretvīrusu aktivitāte

CHV replikonu testos sofosbuvīra efektīvās koncentrācijas (EC_{50}) vērtības pret pilna garuma 1.a, 1.b, 2.a, 3.a un 4.a genotipa replikoniem bija, attiecīgi, 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 un 0,04 μM , un sofosbuvīra EC_{50} vērtības pret himēriskiem 1.b genotipa replikoniem, kas kodēja NS5B 2.b, 5.a vai 6.a genotipā, bija no 0,014 līdz 0,015 μM . Vidējās sofosbuvīra $\pm$ SD EC_{50} vērtības pret himēriskiem replikoniem, kas kodēja NS5B secības klīniskajos izolātos, bija $0,068 \pm 0,024 \mu M$ 1.a genotipa gadījumā ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu M$ 1.b genotipa gadījumā ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu M$ 2. genotipa gadījumā ($n = 15$) un $0,085 \pm 0,034 \mu M$ 3.a genotipa gadījumā ($n = 106$). Šajos testos *in vitro* sofosbuvīra pretvīrusu aktivitāte pret retāk sastopamo 4., 5. un 6. genotipu bija līdzīga aktivitātei, ko novēroja pret 1., 2. un 3. genotipu.

Cilvēka seruma klātbūtnē 40% koncentrācijā neietekmēja sofosbuvīra anti-CHV aktivitāti.

Rezistence

Šūnu kultūrā

Šūnu kultūrā tika izdalīti daudzu genotipu, tai skaitā 1.b, 2.a, 2.b, 3.a, 4.a, 5.a un 6.a, CHV replikoni ar samazinātu jutību pret sofosbuvīru. Visos izmeklētajos replikonu genotipos samazināta jutība pret sofosbuvīru tika saistīta ar primāro NS5B S282T substitūcijas mutāciju. Tēmēta S282T substitūcijas mutaģenēze 8 genotipu replikonos izraisīja 2 līdz 18 kārtēju jutības samazināšanos pret sofosbuvīru un samazināja replikācijas virālo kapacitāti par 89% līdz 99% salīdzinājumā ar atbilstošo savvaļas tipu. Bioķīmiskajās raudzēs 1.b, 2.a, 3.a un 4.a genotipu rekombinantā NS5B polimerāze ar S282T substitūciju uzrādīja mazāku jutību pret GS-461203 salīdzinājumā ar atbilstošajiem savvaļas tipiem.

Klīniskajos pētījumos – pieaugušajiem

Veicot apkopoto datu analīzi 991 pacientam, kuri 3. fāzes pētījumos saņēma sofosbuvīru, 226 pacienti atbilda rezistences analīzes kritērijiem – viroloģiskai neveiksmei vai agrīnai pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanai un CHV RNS > 1000 SV/ml. NS5B secības pēc sākotnējā stāvokļa bija pieejamas 225 no 226 pacientiem, bet padziļinātas sekvenčēšanas dati (testa robežsliekšnis 1%) bija pieejami 221 pacientam. Veicot padziļināto sekvenčēšanu vai populācijas sekvenčēšanu, nevienam no šiem pacientiem netika atrasta ar rezistenci pret sofosbuvīru asociētā S282T substitūcijas mutācija. 2. fāzes pētījumā vienam pacientam, kas lietoja Sovaldi monoterapiju, konstatēja S282T substitūciju NS5B. Šai personai sākotnējā stāvoklī konstatēja $< 1\%$ CHV S282T un izveidojusies S282T ($> 99\%$) 4 nedēļas pēc ārstēšanas 13,5 reizes mainīja sofosbuvīra EC_{50} un samazināja replikācijas virālo kapacitāti. Nākamo 8 nedēļu laikā S282T substitūcija mainījās uz savvaļas tipu, un 12 nedēļas pēc ārstēšanas to vairs nevarēja noteikt ar padziļinātās sekvenčēšanas metodi.

3. fāzes klīniskajos pētījumos vairākiem CHV inficētiem pacientiem ar 3. genotipu recidīva paraugos pēc ārstēšanas konstatēja divas NS5B substitūcijas – L159F un V321A. Personām, kurām konstatēja šīs substitūcijas, izmaiņas izolātos attiecībā uz fenotipiskās jutības rādītājiem pret sofosbuvīru un ribavirīnu nekonstatēja. Turklāt S282R un L320F substitūcijas tika konstatētas ārstēšanas laikā, ar padziļināto sekvenčēšanu personai pirms transplantācijas, kurai bija daļēja atbildes reakcija pret ārstēšanu. Šo atklājumu klīniskā nozīme nav zināma.

Sākotnējā stāvokļa CHV polimorfismu ietekme uz ārstēšanas iznākumu

Pieaugušo populācija

3. fāzes pētījumos 1292 pacientiem tika iegūtas sākotnējā stāvokļa NS5B secības, izmantojot populācijas sekvenčēšanu, un nevienai no personām ar pieejamu sākotnējā stāvokļa secību nekonstatēja S282T substitūciju. Analizējot sākotnējā stāvokļa polimorfismu ietekmi uz ārstēšanas iznākumu, netika konstatēta statistiski nozīmīga saistība starp kāda CHV NS5B varianta esamību sākotnējā stāvoklī un ārstēšanas iznākumu.

Pediatriskā populācija

NS5B RAV klātbūtne neietekmēja ārstēšanas rezultātu; visi pacienti ar sākotnējo NS5B nukleozīdu inhibitoru RAV sasniedza SVR pēc ārstēšanas ar sofosbuvīru.

Krusteniskā rezistence

CHV replikoni, kuriem konstatēta ar rezistenci pret sofosbuvīru asociētā S282T substitūcija bija pilnībā jutīgi pret citu klašu anti-CHV līdzekļiem. Sofosbuvīrs saglabāja aktivitāti pret NS5B L159F un L320F substitūcijām, kas saistītas ar rezistenci pret citiem nukleozīdu inhibitoriem. Sofosbuvīrs saglabāja pilnu aktivitāti pret substitūcijām, kas saistītas ar rezistenci pret citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem ar atšķirīgu darbības mehānismu, piemēram, NS5B nenuklozīdu inhibitoriem, NS3 proteāžu inhibitoriem un NS5A inhibitoriem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sofosbuvīra efektivitāte tika novērtēta piecos 3. fāzes pētījumos, kuros kopumā piedalījās 1568 pieaugušie pacienti ar hroniska C hepatīta 1. līdz 6. genotipu. Vienā pētījumā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar hroniska C hepatīta 1., 4., 5. vai 6. genotipu un lietoja sofosbuvīru kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu, bet pārējos četros pētījumos piedalījās pacienti ar hroniska C hepatīta 2. vai 3. genotipu un saņēma sofosbuvīru kombinācijā ar ribavīrīnu – vienā pētījumā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti, otrajā pētījumā piedalījās pacienti, kas nepanesa interferona terapiju, nebija piemēroti vai to nevēlējās, trešajā pētījumā iekļāva pacientus, kas iepriekš bija saņēmuši interferonu saturošu terapijas kursu, bet ceturtajā visi pacienti, neskatoties uz iepriekšēju terapiju anamnēzē vai spēju saņemt ārstēšanu ar interferonu. Pacientiem, kas piedalījās šajos pētījumos, bija kompensēta aknu slimība, ieskaitot cirozi. Sofosbuvīra deva bija 400 mg reizi dienā. Ribavīrīna deva tika noteikta atkarībā no ķermeņa masas un bija 1000-1200 mg dienā, sadalot divās daļās, un alfa-2a peginterferona deva bija 180 µg nedēļā, ja nepieciešams. Ārstēšanas ilgums visos pētījumos bija iepriekš noteikts, un to neietekmēja pacienta CHV RNS līmenis (ārstēšanas algoritms bez atbildes reakcijas vērtēšanas).

Klīnisko pētījumu laikā CHV RNS līmeni plazmā mērīja ar *COBAS TaqMan* CHV testu (2.0 versija), paredzētu lietošanai ar *High Pure System*. Testa zemākais nosakāmais līmenis (*lower limit of quantification* – LLOQ) bija 25 SV/ml. Primārais mērķa kritērijs CHV ārstēšanas efektivitātes izvērtēšanā visos pētījumos bija noturīga viroloģiskā atbildes reakcija (NVAR), kas tika definēta kā CHV RNS līmenis, kas mazāks par LLOQ 12 nedēļas pēc ārstēšanas beigām (NVAR12).

Klīniskie pētījumi pacientiem ar hroniska C hepatīta 1., 4., 5. un 6. genotipu

Iepriekš neārstēti pieaugušie pacienti– NEUTRINO (pētījums Nr. 110)

NEUTRINO bija atklāta tipa, vienas grupas pētījums, kurā iepriekš neārstēti pacienti ar CHV infekcijas 1., 4., 5. vai 6. genotipu lietoja sofosbuvīru kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu 12 nedēļas.

Ārstēto pacientu (n = 327) mediānais vecums bija 54 gadi (intervāls: 19 līdz 70); 64% bija vīrieši; 79% bija baltās rases; 17% bija melnās rases; 14% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 29 kg/m² (intervāls: 18 līdz 56 kg/m²); 78% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks par 6 log₁₀ SV/ml; 17% bija ciroze; 89% bija CHV 1. genotips un 11% bija CHV 4., 5. vai 6. genotips. 7. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija sofosbuvīra + alfa peginterferona + ribavīrīna lietotāju grupā.

7. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija NEUTRINO pētījumā

	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas (n = 327)
Kopējais NVAR12 biežums	91% (296/327)
Iznākums pacientiem bez NVAR12	
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/327
Recidīvs ^a	9% (28/326)
Cits ^b	1% (3/327)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

8. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija noteiktām apakšgrupām.

8. tabula. NVAR12 noteiktām apakšgrupām NEUTRINO pētījumā

	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas (n = 327)
Genotips	
1. genotips	90% (262/292)
4., 5. vai 6. genotips	97% (34/35)
Ciroze	
Nē	93% (253/273)
Jā	80% (43/54)
Rase	
Melnādainie	87% (47/54)
Nav melnādainie	91% (249/273)

NVAR12 tika sasniegta vienādi bieži gan pacientiem ar IL28B C/C alēli sākotnējā stāvoklī [94/95 (99%)], gan pacientiem bez C/C (C/T vai T/T) alēles [202/232 (87%)] sākotnējā stāvoklī.

27 no 28 pacientiem ar CHV 4. genotipu sasniedza NVAR12. Šajā pētījumā viena persona ar CHV infekcijas 5. genotipu un visi seši pacienti ar 6. genotipu sasniedza NVAR12.

Klīniskie pētījumi pacientiem ar hroniska C hepatīta 2. un 3. genotipu

Iepriekš neārstēti pieaugušie – FISSION (pētījums Nr. 1 231)

FISSION bija randomizēts, atklāta tipa, aktīvi kontrolēts pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar CHV infekcijas 2. vai 3. genotipu un kurā salīdzināja 12 nedēļu ilgu sofosbuvīra un ribavirīna terapiju ar 24 nedēļu ilgu alfa-2a peginterferona un ribavirīna terapiju. Sofosbuvīra + ribavirīna grupā ribavirīna deva bija 1000-1200 mg/dienā atkarībā no ķermeņa masas, bet alfa-2a peginterferona + ribavirīna grupā ribavirīna deva bija 800 mg/dienā neatkarīgi no ķermeņa masas. Pacientus randomizēja attiecībā 1:1 un stratificēja pēc cirozes (esamība pret neesamību), CHV genotipa (2. pret 3.) un CHV RNS līmeņa sākotnējā stāvoklī (< 6 log₁₀ SV/ml pret ≥ 6 log₁₀ SV/ml). Aptuvenā iekļaušanas attiecība pacientiem ar CHV 2. un 3. genotipu bija 1:3.

Ārstēto pacientu (n = 499) mediānais vecums bija 50 gadi (intervāls: 19 līdz 77); 66% bija vīrieši; 87% bija baltās rases; 3% bija melnās rases; 14% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 28 kg/m² (intervāls: 17 līdz 52 kg/m²); 57% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks par 6 log₁₀ SV/ml; 20% bija ciroze; 72% bija CHV 3. genotips. 9. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija sofosbuvīra + ribavirīna un alfa peginterferona + ribavirīna grupās.

9. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija FISSION pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 256)^a	PEG+RBV 24 nedēļas (n = 243)
Kopējais NVAR12 biežums	67% (171/256)	67% (162/243)
2. genotips	95% (69/73)	78% (52/67)
3. genotips	56% (102/183)	63% (110/176)
Iznākums pacientiem bez NVAR12		
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Recidīvs ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Cits ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Efektivitātes analizē iekļauti 3 pacienti ar rekombinanto CHV 2./1. genotipa infekciju.

b. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

c. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

Atšķirība kopējā NVAR12 biežumā starp sofosbuvīra + ribavirīna un alfa peginterferona + ribavirīna lietotāju grupām bija 0,3% (95% ticamības intervāls: -7,5% līdz 8,0%), un pētījums atbilda iepriekš noteiktajam līdzvērtīgas efektivitātes kritērijam.

10. tabulā atbilstoši CHV genotipam norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pacientiem ar cirozi sākotnējā stāvoklī.

10. tabula. NVAR12 biežums atkarībā no cirozes un genotipa FISSION pētījumā

	2. genotips		3. genotips	
	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 73)^a	PEG+RBV 24 nedēļas (n = 67)	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 183)	PEG+RBV 24 nedēļas (n = 176)
Ciroze				
Nē	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Jā	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. Efektivitātes analizē iekļauti 3 pacienti ar rekombinanto CHV 2./1. genotipa infekciju.

Pieauguši pacienti, kuri nepanesa interferonu, nebija tam piemēroti vai nevēlējās to lietot – POSITRON (pētījums Nr. 107)

POSITRON bija randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā 12 nedēļas ilgu sofosbuvīra un ribavirīna terapiju (n = 207) salīdzināja ar placebo (n = 71) pacientiem, kuri nepanesa interferonu, nebija tam piemērotas vai nevēlējās to lietot. Pacientus randomizēja attiecībā 3:1 un stratificēja pēc cirozes (esamība pret neesamību).

Ārstēto pacientu (n = 278) mediānais vecums bija 54 gadi (intervāls: 21 līdz 75); 54% bija vīrieši; 91% bija baltās rases; 5% bija melnās rases; 11% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 28 kg/m² (intervāls: 18 līdz 53 kg/m²); 70% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks par 6 log₁₀ SV/ml; 16% bija ciroze; 49% bija CHV 3. genotips. No pacientiem, kas piedalījās pētījumā, 9% bija interferona nepanesamība, 44% nebija piemēroti interferona lietošanai un 47% nevēlējās lietot interferonu. Vairums pacientu iepriekš nebija saņēmuši anti-CHV terapiju (81,3%). 11. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija sofosbuvīra + ribavirīna grupā un placebo lietotāju grupā.

11. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija POSITRON pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 207)	Placebo 12 nedēļas (n = 71)
Kopējais NVAR12 biežums	78% (161/207)	0/71
2. genotips	93% (101/109)	0/34
3. genotips	61% (60/98)	0/37
Iznākums pacientiem bez NVAR12		
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/207	97% (69/71)
Recidīvs ^a	20% (42/205)	0/0
Cits ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

NVAR12 biežums sofosbuvīra + ribavirīna lietotāju grupā bija statistiski nozīmīgi lielāks salīdzinājumā ar placebo grupu ($p < 0,001$).

12. tabulā norādīta apakšgrupu analīze, vērtējot pēc genotipa, cirozes esamības un iemesliem, kāpēc netika uzsākta interferona terapija.

12. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās POSITRON pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas	
	2. genotips (n = 109)	3. genotips (n = 98)
Ciroze		
Nē	92% (85/92)	68% (57/84)
Jā	94% (16/17)	21% (3/14)
Interferona nelietošanas iemesli		
Nepiemērotība	88% (36/41)	70% (33/47)
Nepanesamība	100% (9/9)	50% (4/8)
Nevēlēšanās	95% (56/59)	53% (23/43)

Iepriekš ārstēti pieaugušie – FUSION (pētījums Nr. 108)

FUSION bija randomizēts, dubultakls pētījums, kurā salīdzināja 12 un 16 nedēļas ilgas sofosbuvīra un ribavirīna terapijas efektivitāti pacientiem, kuriem iepriekš nebija izdevies sasniegt NVAR, saņemot interferonu saturošu terapiju (recidīvs vai netika sasniegta atbildes reakcija). Pacientus randomizēja attiecībā 1:1 un stratificēja pēc cirozes (esamība pret neesamību) un CHV genotipa (2. pret 3.).

Ārstēto pacientu ($n = 201$) mediānais vecums bija 56 gadi (intervāls: 24 līdz 70); 70% bija vīrieši; 87% bija baltās rases; 3% bija melnās rases; 9% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 29 kg/m^2 (intervāls: 19 līdz 44 kg/m^2); 73% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks nekā $6 \log_{10} \text{ SV/ml}$; 34% bija ciroze; 63% bija CHV 3. genotips; 75% iepriekš bija novērots slimības recidīvs. 13. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pēc 12 un 16 sofosbuvīra + ribavirīna lietošanas nedēļām.

13. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija FUSION pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 103)^a	SOF+RBV 16 nedēļas (n = 98)^a
Kopējais NVAR12 biežums	50% (51/103)	71% (70/98)
2. genotips	82% (32/39)	89% (31/35)
3. genotips	30% (19/64)	62% (39/63)
Iznākums pacientiem bez NVAR12		
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/103	0/98
Recidīvs ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Cits ^c	3% (3/103)	0/98

a. Efektivitātes analīzē iekļauti 6 pacienti, ar rekombinanto CHV 2./1. genotipa infekciju.

b. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

c. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

14. tabulā norādīta genotipu apakšgrupu analīze attiecībā uz cirozes esamību un atbildes reakciju uz iepriekšējo CHV terapiju.

14. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās FUSION pētījumā

	2. genotips		3. genotips	
	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 39)	SOF+RBV 16 nedēļas (n = 35)	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 64)	SOF+RBV 16 nedēļas (n = 63)
Ciroze				
Nē	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Jā	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Atbildes reakcija uz iepriekšējo CHV terapiju				
Recidīvs	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Nebija atbildes reakcijas	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Iepriekš neārstēti un iepriekš ārstēti pieaugušie – VALENCE (pētījums 133)

VALENCE bija 3. fāzes pētījums, kurā izvērtēja sofosbuvīra lietošanu kombinācijā ar ribavīrīnu, kura deva tika noteikta atkarībā no ķermeņa masas, iepriekš neārstētiem pacientiem vai pacientiem, kuriem iepriekš nebija izdevies sasniegt NVAR, saņemot interferonu saturošu terapiju, ar CHV infekcijas 2. vai 3. genotipu, tajā skaitā pacientiem ar kompensētu cirozi. Pētījums tika izstrādāts, lai 12 nedēļas tiešā veidā salīdzinātu sofosbuvīru un ribavīrīnu pret placebo. Tomēr, pamatojoties uz ienākošajiem datiem, pētījumu padarīja par atklātu un visi CHV 2. genotipa pacienti turpināja saņemt sofosbuvīru un ribavīrīnu 12 nedēļas, bet CHV 3. genotipa pacientu ārstēšana tika pagarināta līdz 24 nedēļām. Izmaiņu veikšanas laikā vienpadsmit CHV 3. genotipa pacientiem 12 nedēļu ārstēšana ar sofosbuvīru un ribavīrīnu bija jau pabeigta. Ārstēto pacientu (n = 419) mediānais vecums bija 51 gads (intervāls: 19 līdz 74); 60% bija vīrieši; mediānais ķermeņa masas indekss bija 25 kg/m² (intervāls:

17 līdz 44 kg/m²); vidējais CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija 6,4 log₁₀ SV/ml; 21% bija ciroze; 78% bija CHV 3. genotips; 65% iepriekš bija novērots slimības recidīvs. 15. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pēc 12 un 24 sofosbuvīra + ribavīrīna lietošanas nedēļām.

Tabulās nav iekļauti dati par personām, kas lietoja placebo, jo neviena persona nesasniedza NVAR12.

15. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija VALENCE pētījumā

	2. genotips SOF+RBV 12 nedēļas (n = 73)	3. genotips SOF+RBV 12 nedēļas (n = 11)	3. genotips SOF+RBV 24 nedēļas (n = 250)
Kopējais NVAR12 biežums	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Iznākums pacientiem bez NVAR12			
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recidīvs ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Cits ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

16. tabulā norādīta genotipu apakšgrupu analīze attiecībā uz cirozes esamību un iepriekšēju CHV terapiju.

16. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās VALENCE pētījumā

	2. genotips SOF+RBV 12 nedēļas (n = 73)	3. genotips SOF+RBV 24 nedēļas (n = 250)
Iepriekš neārstēti	97% (31/32)	93% (98/105)
Bez cirozes	97% (29/30)	93% (86/92)
Ar cirozi	100% (2/2)	92% (12/13)
Iepriekš ārstēti	90% (37/41)	77% (112/145)
Bez cirozes	91% (30/33)	85% (85/100)
Ar cirozi	88% (7/8)	60% (27/45)

NVAR12 saskaņa ar NVAR24

Saskaņa starp NVAR12 un NVAR24 (NVAR 24 nedēļas pēc ārstēšanas beigām) pēc sofosbuvīra lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu vai ribavirīnu un pegilēto interferonu liecina par pozitīvu prognozējamo vērtību 99% apmērā un negatīvu prognozējamo vērtību 99% apmērā.

Klīniskā efektivitāte un drošums īpašās populācijās***Pieaugušie pacienti ar CHV/HIV vienlaicīgu infekciju – PHOTON-1 (123 pētījums)***

Sofosbuvīra lietošana tika pētīta atklāta tipa klīniskajā pētījumā, kurā izvērtēja 12 vai 24 nedēļas ilgas sofosbuvīra un ribavirīna terapijas drošumu un efektivitāti pacientiem ar 1., 2. vai 3. genotipa hroniska C hepatīta un HIV-1 vienlaicīgu infekciju. Pacienti ar HCH 2. vai 3. genotipu bija gan iepriekš ārstēti, gan neārstēti, bet pacienti ar 1. genotipu bija iepriekš neārstēti. Ārstēšanas ilgums bija 12 nedēļas iepriekš neārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 2. vai 3. genotipu un 24 nedēļas iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 3. genotipu, kā arī pacientiem ar CHV infekcijas 1. genotipu. Pacienti saņēma 400 mg sofosbuvīra un ribavirīna devu atkarībā no ķermeņa masas (1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 75 kg vai 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg). Daļa pacientu nesaņēma antiretrovīrālu ārstēšanu (CD4+ šūnu skaits > 500 šūnas/mm³), bet pārējiem bija panākta viroloģiska HIV-1 supresija (CD4+ šūnu skaits > 200 šūnas/mm³). Uzņemšanas laikā 95% pacientu saņēma antiretrovīrālu ārstēšanu. Provizorisks NVAR12 dati ir pieejami par 210 pacientiem.

17. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pēc genotipa un iepriekšējas CHV terapijas.

17. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija PHOTON-1 pētījumā

	2./3. genotipa iepriekš neārstēti SOF+RBV 12 nedēļas (n = 68)	2./3. genotipa iepriekš ārstēti SOF+RBV 24 nedēļas (n = 28)	1. genotipa iepriekš neārstēti SOF+RBV 24 nedēļas (n = 114)
Kopējais NVAR12 biežums	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Iznākums pacientiem bez NVAR12			
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recidīvs ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Cits ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

18. tabulā norādīta genotipu apakšgrupu analīze attiecībā uz cirozes esamību.

18. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās PHOTON-1 pētījumā

	CHV 2. genotips		CHV 3. genotips	
	SOF+RBV 12 nedēļas IN (n = 26)	SOF+RBV 24 nedēļas IĀ (n = 15)	SOF+RBV 12 nedēļas IN (n = 42)	SOF+RBV 24 nedēļas IĀ (n = 13)
Kopumā	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Bez cirozes	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Ciroze	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

IN = iepriekš neārstēti; IĀ = iepriekš ārstēti.

Pieaugušie pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija – 2025 pētījums

Sofosbuvīra lietošana CHV inficētiem pacientiem, kuriem paredzēta aknu transplantācija, tika pētīta atklāta tipa klīniskajā pētījumā, vērtējot sofosbuvīra un ribavirīna terapijas drošumu un efektivitāti pirms transplantācijas CHV reinfekcijas novēršanai. Primārais pētījuma mērķa kritērijs bija viroloģiskā atbildes reakcija pēc transplantācijas (pTVAR, CHV RNS < LLOQ 12 nedēļas pēc transplantācijas). CHV inficēti pacienti ar hepatocelulāro karcinomu (HCK) un atbilstību MILAN kritērijiem neatkarīgi no genotipa saņēma 400 mg sofosbuvīra un 1000-1200 mg ribavirīna dienā maksimāli 24 nedēļas, kas vēlāk tika pagarinātas uz 48 nedēļām vai līdz aknu transplantācijai, atkarībā no tā, kas bija pirmais. Starpposma analīze tika veikta 61 pacientam pēc sofosbuvīra un ribavirīna lietošanas; vairumam pacientu bija CHV 1. genotips, 44 pacientam novērtējums pēc CPT bija A klase un 17 pacientiem – B klase. No analīzē iekļautā 61 pacienta 44 pacientiem tika veikta aknu transplantācija pēc sofosbuvīra un ribavirīna terapijas laika posmā līdz 48 nedēļām; 41 pacientam transplantācijas laikā CHV RNS līmenis bija < LLOQ. Viroloģiskā atbildes reakcija 41 transplantācijas pacientam ar CHV RNS < LLOQ norādīta 19. tabulā. Vīrusa supresijas ilgums pirms transplantācijas bija visprecīzākais prognozētais pTVAR rādītājs pacientiem ar CHV RNS līmeni transplantācijas laikā < LLOQ.

19. tabula. Viroloģiskā atbildes reakcija pēc transplantācijas pacientiem, kuriem CHV RNS līmenis transplantācijas laikā bija < LLOQ

	12. nedēļa pēc transplantācijas (pTVAR)^b
Viroloģiskā atbildes reakcija izvērtējamiem pacientiem ^a	23/37 (62%)

a. Izvērtējamie pacienti tika definēti kā pacienti, kuras starpposma analīzes brīdī atbilda noteiktajam laika punktam.

b. pTVAR: pēctransplantācijas viroloģiskā atbildes reakcija (CHV RNS < LLOQ 12 nedēļas pēc procedūras).

Pacientiem, kas pārtrauca ārstēšanu pēc 24 nedēļām, saskaņā ar protokolu, recidīvu biežums bija 11/15.

Pieaugušie aknu transplantācijas saņēmēji – pētījums 0126

Sofosbuvīra lietošana tika pētīta atklāta tipa klīniskajā pētījumā, kurā izvērtēja 24 nedēļas ilgas sofosbuvīra un ribavirīna terapijas drošumu un efektivitāti aknu transplantācijas saņēmējiem ar hronisku C hepatītu. Piemērotie pacienti bija ≥ 18 gadu vecumā, un tām bija veikta aknu transplantācija 6 līdz 150 mēnešus pirms skrīninga. Skrīninga laikā pacientu CHV RNS bija $\geq 10^4$ SV/ml un par tiem bija dokumentēti pierādījumi par hronisku CHV infekciju pirms transplantācijas. Ribavirīna sākotnējā deva bija 400 mg, kas tika saņemta dalītā dienas devā. Ja pacients saglabāja hemoglobīna līmeni ≥ 12 g/dl, ribavirīna deva tika palielināta 2., 4. un līdz katrai 4. nedēļai, līdz tika sasniegta atbilstošā deva atkarībā no ķermeņa masas (1000 mg dienā pacientiem ar ķermeņa masu < 75 kg; 1200 mg dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg). Mediānā ribavirīna deva 4.–24. nedēļā bija 600 mg–800 mg dienā.

Tika iesaistīti četrdesmit pacienti (33 ar CHV infekcijas 1. genotipu, 6 ar CHV infekcijas 3. genotipu un 1 ar CHV infekcijas 4. genotipu), no kuriem 35 iepriekšēja ārstēšana ar interferonu bija neveiksmīga un 16 bija ciroze. 28 no 40 (70%) pacientiem sasniedza NVAR12: 22/33 (73%) ar CHV infekcijas 1. genotipu, 6/6 (100%) ar CHV infekcijas 3. genotipu un 0/1 (0%) ar CHV infekcijas 4. genotipu. Visi pacienti, kuri sasniedza NVAR12, sasniedza NVAR24 un NVAR48.

Ārstēšanas iznākuma pārskats atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums

Turpmākajās tabulās (no 20. tabulas līdz 23. tabulai) apkopoti uz devu attiecināmie dati no 2. fāzes un 3. fāzes pētījumiem, lai palīdzētu klīnicistiem izvēlēties labāko terapijas shēmu konkrētajam pacientam.

20. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 1. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	90% (262/292)
		1a genotips	92% (206/225)
		1b genotips	83% (55/66)
		Bez cirozes	93% (253/273)
		Ciroze	80% (43/54)
Iepriekš neārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā	76% (87/114)
		1a genotips	82% (74/90)
		1b genotips	54% (13/24)
		Bez cirozes	77% (84/109)
		Ciroze	60% (3/5)
Iepriekš neārstēti (QUANTUM ^b un 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā ^c	65% (104/159)
		1a genotips ^c	69% (84/121)
		1b genotips ^c	53% (20/38)
		Bez cirozes ^c	68% (100/148)
		Ciroze ^c	36% (4/11)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

a. Iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 1. genotipu nav datu par sofosbuvīra, alfa peginterferona un ribavirīna kombināciju. Jāapsver šo pacientu ārstēšana un iespēja lietot sofosbuvīra, alfa peginterferona un ribavirīna terapiju ilgāk par 12 nedēļām līdz 24 nedēļām, īpaši tām pacientu apakšgrupām, kurām pastāv viens vai vairāki faktori, kas vēsturiski ir saistīti ar vājāku atbildes reakciju uz interferonu saturošām terapijas shēmām (iepriekšēja nereaģēšana uz alfa peginterferona un ribavirīna terapiju, progresējoša fibroze/ciroze, augsta sākotnējā vīrusu koncentrācija, melnādaino rase, IL28B bez CC alēles genotips).

b. Šie ir izpētes jeb 2. fāzes pētījumi. Ārstēšanas iznākumi jāvērtē piesardzīgi, jo personu skaits ir neliels un NVAR biežumu var ietekmēt pacientu izvēle.

c. Datu kopsavilkums no abiem pētījumiem.

21. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 2. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti (FISSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	95% (69/73)
		Bez cirozes	97% (59/61)
		Ciroze	83% (10/12)
Personas, kas nepanesa interferona terapiju, nebija tai piemērotas vai to nevēlējās (POSITRON)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	93% (101/109)
		Bez cirozes	92% (85/92)
		Ciroze	94% (16/17)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	82% (32/39)
		Bez cirozes	90% (26/29)
		Ciroze	60% (6/10)
Iepriekš neārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	97% (31/32)
		Bez cirozes	97% (29/30)
		Ciroze	100% (2/2)
Iepriekš ārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	90% (37/41)
		Bez cirozes	91% (30/33)
		Ciroze	88% (7/8)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 16 nedēļas	Kopumā	89% (31/35)
		Bez cirozes	92% (24/26)
		Ciroze	78% (7/9)
Iepriekš neārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	88% (23/26)
		Bez cirozes	88% (22/25)
		Ciroze	100% (1/1)
Iepriekš ārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā ^a	93% (14/15)
		Bez cirozes ^a	92% (12/13)
		Ciroze ^a	100% (2/2)
Iepriekš neārstēti (ELECTRON ^b un PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā ^c	96% (25/26)
Iepriekš ārstēti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	96% (22/23)
		Bez cirozes	100% (9/9)
		Ciroze	93% (13/14)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

a. Šie ir provizorisksie dati.

b. Šie ir izpētes jeb 2. fāzes pētījumi. Ārstēšanas iznākumi jāvērtē piesardzīgi, jo personu skaits ir neliels un NVAR biežumu var ietekmēt pacientu izvēle. ELECTRON pētījumā (N = 11) alfa peginterferona lietošanas ilgums bija diapazonā no 4 līdz 12 nedēļām kombinācijā ar sofosbuvīru + ribavīrīnu.

c. Šajos divos pētījumos nevienam pacientam nebija cirozes.

22. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 3. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti (FISSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	56% (102/183)
		Bez cirozes	61% (89/145)
		Ciroze	34% (13/38)
Personas, kas nepanesa interferona terapiju, nebija tai piemērotas vai to nevēlējās (POSITRON)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	61% (60/98)
		Bez cirozes	68% (57/84)
		Ciroze	21% (3/14)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	30% (19/64)
		Bez cirozes	37% (14/38)
		Ciroze	19% (5/26)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 16 nedēļas	Kopumā	62% (39/63)
		Bez cirozes	63% (25/40)
		Ciroze	61% (14/23)

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā	93% (98/105)
		Bez cirozes	94% (86/92)
		Ciroze	92% (12/13)
Iepriekš ārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā	77% (112/145)
		Bez cirozes	85% (85/100)
		Ciroze	60% (27/45)
Iepriekš neārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	67% (28/42)
		Bez cirozes	67% (24/36)
		Ciroze	67% (4/6)
Iepriekš ārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā ^a	92% (12/13)
		Bez cirozes ^a	100% (8/8)
		Ciroze ^a	80% (4/5)
Iepriekš neārstēti (ELECTRON ^b un PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā ^c	97% (38/39)
Iepriekš ārstēti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	83% (20/24)
		Bez cirozes	83% (10/12)
		Ciroze	83% (10/12)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

a. Šie ir provizorisksie dati.

b. Šie ir izpētes jeb 2. fāzes pētījumi. Ārstēšanas iznākumi jāvērtē piesardzīgi, jo personu skaits ir neliels un NVAR biežumu var ietekmēt pacientu izvēle. ELECTRON pētījumā (N = 11) alfa peginterferona lietošanas ilgums bija diapazonā no 4 līdz 12 nedēļām kombinācijā ar sofosbuvīru + ribavīrinu.

c. Šajos divos pētījumos nevienam pacientam nebija cirozes.

23. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 4., 5. un 6. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	97% (34/35)
		Bez cirozes	100% (33/33)
		Ciroze	50% (1/2)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pētījums 0154 bija atklāts klīniskais pētījums, kurā vērtēja 24 nedēļas ilgas ārstēšanas ar sofosbuvīra un ribavīrina kombināciju drošumu un efektivitāti 20 pacientiem ar 1. vai 3. genotipa CHV infekciju un smagiem nieru darbības traucējumiem, kam nav nepieciešama dialīze. Pēc ārstēšanas ar 200 mg vai 400 mg sofosbuvīra kombinācijā ar ribavīrinu NVAR12 rādītājs pacientiem ar TNS bija attiecīgi 40% un 60%. Ledipasvīra/sofosbuvīra drošumu un efektivitāti, lietojot to 12 nedēļas ilgi 18 pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju un smagiem nieru darbības traucējumiem, kam nav nepieciešama dialīze, pētīja arī pētījumā 0154. Sākuma stāvoklī diviem pacientiem bija ciroze un vidējais aGFĀ bija 24,9 ml/min (diapazons: 9,0-39,6). NVAR12 rādītāju sasniedza 100% (18/18) pacientu, kas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru.

Pētījums 4063 bija atklāts pētījums, kurā vērtēja sofosbuvīra un ribavīrina fiksētas devas kombināciju 95 pacientiem ar CHV infekciju un TNS, kam nepieciešama dialīze. NVAR rādītāji 8, 12 un 24 nedēļu ledipasvīra/sofosbuvīra ārstēšanas grupām bija attiecīgi 93% (42/45), 100% (31/31) un 79% (15/19). No septiņiem pacientiem, kuri nesasniedza NVAR12, nevienam netika konstatēta virusoloģiskā neveiksme vai recidīvs.

Pētījums 4062 bija atklāts pētījums, kurā vērtēja sofosbuvīra un velpatasvīra fiksētas devas kombināciju 59 pacientiem ar CHV infekciju un TNS, kam nepieciešama dialīze. NVAR rādītājs bija 95% (56/59); trīs pacienti nesasniedza NVAR12, no kuriem viens pacients pabeidza ārstēšanu ar sofosbuvīra un velpatasvīra kombināciju un viņam radās recidīvs.

Pediatriskā populācija

Sofosbuvīra efektivitāte ar CHV inficētiem pacientiem vecumā no 3 gadiem un vecākiem tika izvērtēta 2. fāzes atklātā kliniskajā pētījumā, kurā bija iekļauti 106 pacienti ar HCH 2. genotipu (n = 31) vai 3. genotipu (n = 75) ar hronisku CHV infekciju. Pacienti ar CHV 2. vai 3. genotipa infekciju pētījumā tika ārstēti ar sofosbuvīru kopā ar ribavirīnu attiecīgi 12 vai 24 nedēļas.

Pacienti vecumā no 12 līdz 18 gadiem

Sofosbuvīrs tika izvērtēts 52 ar CHV inficētiem 2. genotipa (n = 13) vai 3. genotipa (n = 39) pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem. Mediānais vecums bija 15 gadi (diapazons: no 12 līdz 17 gadiem); 40% bija sievietes; 90% bija baltās rases, 4% bija melnās rases, un 2% bija aziāti; 4% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 60.4 kg (diapazons: no 29,6 līdz 75,6 kg); 17% bija iepriekš saņēmuši ārstēšanu; 65% sākuma stāvoklī CHV RNS koncentrācija bija lielāka vai vienāda ar 800000 SV/ml; un nevienam pacientam nebija zināmas cirozes. Lielākā daļa pacientu (69%) bija inficējušies vertikālās pārnesei ceļā.

SVR12 biežums kopumā bija 98% (100% [13/13] 2. genotipa pacientiem) un 97% (38/39) 3. genotipa pacientiem. Nevienš pacients nepiedzīvoja virusoloģisko neveiksmi vai recidīvu; viens pacients ar 3. genotipa CHV infekciju sasniedza SVR4, bet neieradās uz SVR12 vizīti.

Pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem

Sofosbuvīrs tika izvērtēts 41 ar CHV inficētiem 2. genotipa (n = 13) vai 3. genotipu (n = 28) pacientam vecumā no 6 līdz 12 gadiem. Mediānais vecums bija 9 gadi (diapazons: no 6 līdz 11 gadiem); 73% bija sievietes; 71% bija baltās rases, un 20% bija aziāti; 15% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 33,7 kg (diapazons: no 15,1 līdz 80,0 kg); 98% nebija iepriekš saņēmuši ārstēšanu; 46% sākuma stāvoklī CHV RNS koncentrācija bija lielāka vai vienāda ar 800000 SV/ml; un nevienam pacientam nebija zināmas cirozes. Lielākā daļa pacientu (98%) bija inficējušies vertikālās pārnesei ceļā.

SVR12 biežums bija 100 % (100% [13/13] 2. genotipa pacientiem un 100% [28/28] 3. genotipa pacientiem). Nevienš ārstētais pacients nepiedzīvoja virusoloģisko neveiksmi vai recidīvu.

Pacienti vecumā no 3 līdz 6 gadiem

Sofosbuvīrs tika izvērtēts 13 ar CHV inficētiem 2. genotipa (n = 5) vai 3. genotipa (n = 8) pacientiem vecumā no 3 līdz 6 gadiem. Mediānais vecums bija 4 gadi (diapazons: no 3 līdz 5 gadiem); 77% bija sievietes; 69% bija baltās rases, un 8% bija melnās rases, 8% bija aziāti; 8% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 16,8 kg (diapazons: no 13,0 līdz 19,2 kg); 100% nebija iepriekš saņēmuši ārstēšanu; 23% sākuma stāvoklī CHV RNS koncentrācija bija lielāka vai vienāda ar 800000 SV/ml; un nevienam pacientam nebija zināmas cirozes. Lielākā daļa pacientu (85%) bija inficējušies vertikālās pārnesei ceļā.

SVR12 biežums kopumā bija 92% (80% [4/5] 2. genotipa pacientiem) un 100% (8/8) 3. genotipa pacientiem. Nevienš pacients nepiedzīvoja virusoloģisko neveiksmi vai recidīvu; viens pacients ar 2. genotipa CHV priekšlaicīgi izstājās no pētījuma pēc trim dienām neparastās zāļu garšas dēļ un neieradās uz novērošanas vizīti 12. nedēļā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles, kas plaši metabolizējas. Aktīvais metabolīts veidojas hepatocītos un nav novērots plazmā. Galvenais (> 90%) metabolīts, GS-331007, ir neaktīvs. Tas veidojas pa ceļiem, kas ir secīgi un paralēli aktīvā metabolīta veidošanās ceļiem.

Uzsūkšanās

Sofosbuvīra un galvenā cirkulējošā metabolīta GS-331007 farmakokinētiskās īpašības ir novērtētas veselām pieaugušām personām un pacientiem ar hronisku C hepatītu. Pēc perorālas lietošanas sofosbuvīrs ātri uzsūcās organismā un maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz pēc ~0,5-2 stundām pēc devas lietošanas neatkarīgi no devas lieluma. Maksimālā GS-331007 koncentrācija plazmā tiek

sasniegta 2 līdz 4 stundas pēc devas lietošanas. Vadoties pēc populācijas farmakokinētiskajiem datiem, pacientiem ar CHV infekcijas 1. līdz 6. genotipu ($n = 986$), līdzsvara koncentrācijā sofosbuvīra un GS-331007 AUC_{0-24} vērtība bija attiecīgi 1 010 ng•h/ml un 7 200 ng•h/ml. Salīdzinot ar veselām personām ($n = 284$), sofosbuvīra un GS-331007 AUC_{0-24} vērtība ar CHV inficētiem pacientiem bija attiecīgi par 57% augstāka un 39% zemāka.

Uztura ietekme

Salīdzinot ar būšanu tukšā dūšā, vienreizēju sofosbuvīra devu lietojot kopā ar standartizētu, taukvielām bagātu maltīti, sofosbuvīra uzsūkšanās ātrums palēninājās. Sofosbuvīra uzsūkšanās pakāpe palielinājās aptuveni 1,8 reizes, kam bija neliela ietekme uz maksimālo koncentrāciju. Lietojot kopā ar taukvielām bagātu maltīti, GS-331007 iedarbība nemainījās.

Izkliede

Sofosbuvīrs nav aknās uzņemošo transportvielu, organiskā anjonu transporta polipeptīda (OATP) 1B1 vai 1B3 un organiskās katjonu transportvielas (OCT) 1 substrāts. Lai gan GS-331007 aktīvi izdalās nieru kanāliņos, tas nav nieru transportvielu, tajā skaitā organiskās anjonu transportvielas (OAT) 1 vai 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP vai MATE1, substrāts. Sofosbuvīrs un GS-331007 nav zāļu transportvielu P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 un OCT1 inhibitori. GS-331007 nav OAT1, OCT2 un MATE1 inhibitors.

Aptuveni 85% sofosbuvīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (*ex vivo* dati) un 1 µg/ml līdz 20 µg/ml intervālā zāļu saistīšanās notiek neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. GS-331007 saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir minimāli izteikta. Veselām personām pēc vienreizējas 400 mg [14 C]-sofosbuvīra devas 14 C-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija aptuveni 0,7.

Biotransformācija

Sofosbuvīrs plaši metabolizējas aknās, veidojot farmakoloģiski aktīvu nukleozīdu analoga trifosfātu GS-461203. Metabolās aktivācijas ceļš ietver secīgu karboksilestera grupas hidrolīzi, ko katalizē cilvēka katēpsīns A (CatA) vai karboksilesterāze 1 (CES1), un fosforamidāta šķelšanu ar histidīna triādes nukleotīdu saistošā proteīna 1 (HINT1) palīdzību, kam seko fosforilēšana, ko nodrošina pirimidīna nukleotīda biosintēzes ceļš. Defosforilēšanas rezultātā veidojas nukleozīdu metabolīts GS-331007, ko nav iespējams efektīvi refosforilēt un kam nepiemīt anti-CHV aktivitāte *in vitro*. Sofosbuvīrs un GS-331007 nav UGT1A1 vai CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6 enzīmu substrāti vai inhibitori.

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [14 C]-sofosbuvīra 400 mg devas sofosbuvīrs un GS-331007 nodrošināja attiecīgi apmēram 4% un > 90% no zāļu saistītā materiāla (pēc molekulasas korigētā sofosbuvīra un tā metabolītu AUC vērtības summa) sistēmiskās iedarbības.

Eliminācija

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [14 C]-sofosbuvīra 400 mg devas vidējā kopējā devas atgūstamība bija lielāka par 92% – aptuveni 80% urīnā, 14% fēcēs un 2,5% izelpotajā gaisā. Lielāko daļu sofosbuvīra devas atgūstamību urīnā veidoja GS-331007 (78%), bet sofosbuvīru atguva 3,5%. Šie dati liecina, ka izdale caur nierēm ir nozīmīgs GS-331007 eliminācijas ceļš, un liela daļa tiek izdalīta aktīvās sekrēcijas veidā. Mediānie terminālie sofosbuvīra un GS 331007 eliminācijas pusperiodi bija attiecīgi 0,4 un 27 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Sofosbuvīra un tā galvenā metabolīta GS-331007 devas linearitāte tika novērtēta veselām personām tukšā dūšā. Devu intervālā no 200 mg līdz 400 mg sofosbuvīra un GS-331007 AUC vērtības bija gandrīz proporcionālas devai.

Farmakokinētika īpašām populācijām

Dzimums un rase

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētisko rādītāju atšķirības dzimuma vai rases dēļ.

Gados vecāki cilvēki

CHV inficētu pacientu populācijas farmakokinētikas dati liecināja, ka analizētajā vecuma intervālā (19 līdz 75 gadi) vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību. Sofosbuvīra klīniskajos pētījumos piedalījās 65 pacienti, kuri bija vecāki par 65 gadiem. Ārstēšanas atbildes reakcija par 65 gadiem vecākiem pacientiem visās ārstēšanas grupās neatšķīrās no jaunāku pacientu rezultātiem.

Nieru darbības traucējumi

Kopsavilkums par dažādu smaguma pakāpju nieru darbības traucējumu (NDT) ietekmi uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru funkciju, kā aprakstīts turpmāk tekstā, ir attēlots 24. tabulā.

24. tabula. Dažādu smaguma pakāpju nieru darbības traucējumu ietekme uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību (AUC) salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību

	CHV negatīvi pacienti					Ar CHV inficēti pacienti	
	Viegli NDT (aGFĀ ≥50 un <80 ml/min/ 1,73 m ²)	Vidēji smagi NDT (aGFĀ ≥30 un <50 ml/min/ 1,73 m ²)	Smagi NDT (aGFĀ <30 ml/ min/ 1,73 m ²)	TNS, kam nepieciešama dialīze		Smagi NDT (aGFĀ <30 ml/ min/ 1,73 m ²)	TNS, kam nepieciešama dialīze
				Deva lietota 1 h pirms dialīzes	Deva lietota 1 h pēc dialīzes		
Sofosbuvīrs	1,6 reizes↑	2,1 reizi↑	2,7 reizes↑	1,3 reizes↑	1,6 reizes↑	~2 reizes↑	1,9 reizes↑
GS-331007	1,6 reizes↑	1,9 reizes↑	5,5 reizes↑	≥10 reizes↑	≥20 reizes↑	~7 reizes↑	21 reizi↑

Sofosbuvīra farmakokinētika tika pētīta CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar viegliem (aGFĀ ≥ 50 un < 80 ml/min/1,73 m²), vidēji smagiem (aGFĀ ≥ 30 un < 50 ml/min/1,73 m²) un smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) un pacientiem ar TNS, kam nepieciešama hemodialīze, pēc vienreizējas sofosbuvīra 400 mg devas, salīdzinot ar datiem par pieaugušiem pacientiem ar normālu nieru darbību (aGFĀ > 80 ml/min/1,73 m²). Ar hemodialīzes palīdzību iespējams efektīvi izvadīt (aptuvenais izvades koeficients 53%) no organisma galveno cirkulējošo metabolītu GS-331007. Pēc vienreizējas 400 mg sofosbuvīra devas lietošanas 4 stundu ilgā hemodialīzes seansā izdalīja 18% no lietotās devas.

Sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kas ārstēšanā 24 nedēļas lietoja 200 mg sofosbuvīra ar ribavīrīnu (n=10) vai 400 mg sofosbuvīra ar ribavīrīnu (n=10), vai 12 nedēļas lietoja 90/400 mg ledipasvīra/sofosbuvīra (n=18), atbilda farmakokinētikai, ko konstatēja CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika tika pētīta ledipasvīra/sofosbuvīra un sofosbuvīra/velpatasvīra 2./3. fāzes pētījumos ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze, kas 8, 12 vai 24 nedēļas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru (n=94) vai 12 nedēļas lietoja sofosbuvīru/velpatasvīru (n=59), salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Sofosbuvīra farmakokinētiku pētīja CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc CPT klasifikācijas) pēc 7 sofosbuvīra lietošanas dienām 400 mg devā. Salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu aknu darbību, sofosbuvīra AUC₀₋₂₄ vērtība personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi par 126% un 143% augstāka, bet GS-331007 AUC₀₋₂₄ vērtība bija augstāka par attiecīgi 18% un 9%. Populācijas farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem neuzrādīja

klīniski nozīmīgu cirozes ietekmi uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību. Pacienti ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama sofosbuvīra devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Sofosbuvīra un GS-331007 iedarbība pediatrijas pacientiem vecumā no 3 gadiem un vecākiem bija līdzīga tai iedarbībai, ko novēroja pieaugušajiem 2./3. fāzes pētījumos pēc sofosbuvīra ievadīšanas. Sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika nav noteikta pediatriskajiem pacientiem vecumā līdz 3 gadiem (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Ir pierādīts, ka efektivitāte, ātras virusoloģiskās atbildes reakcijas veidā, korelē ar sofosbuvīra, kā arī GS-331007 iedarbību. Tomēr nav pierādīts, ka 400 mg terapeitiskajās devās kāda no šīm vienībām būtu uzskatāma par vispārēju efektivitātes (NVAR12) surogātmarkieri.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, lietojot lielas diastereomēru maisījuma devas, attiecībā 1:1, izraisīja nevēlamu ietekmi uz aknām (suņiem), sirdi (žurkām) un kuņģa-zarnu trakta reakcijas (suņiem). Pētījumos ar grauzējiem sofosbuvīra iedarbību nevarēja noteikt, visticamāk saistībā ar augsto esterāzes aktivitāti; tomēr galvenā metabolīta GS-331007 iedarbība, lietojot devu ar nelabvēlīgu ietekmi, 29 reizes (žurkām) un 123 reizes (suņiem) pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra. Hroniskās toksicitātes pētījumos, pie iedarbības, kas 9 reizes (žurkām) un 27 reizes (suņiem) pārsniedza klīnisko iedarbību, ietekme uz aknām vai sirdi netika novērota.

Sofosbuvīrs nebija genotoksisks daudzos *in vitro* un *in vivo* testos, ieskaitot baktēriju mutagenitāti, hromosomu aberāciju ar cilvēka perifērās asins limfocītiem un *in vivo* peļu mikrokodolu testu.

Kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām neliecināja par sofosbuvīra kancerogenitātes potenciālu, lietojot to devās līdz 600 mg/kg/dienā pelēm un 750 mg/kg/dienā žurkām. Šajos pētījumos GS-331007 iedarbība līdz 30 reizēm (pelēm) un 15 reizēm (žurkām) pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra.

Pētījumos ar žurkām sofosbuvīrs neietekmēja žurku embrija un augļa dzīvotspēju vai fertilitāti un pētījumos ar žurkām un trušiem nebija teratogēns. Netika ziņots par sofosbuvīra nelabvēlīgu ietekmi uz žurku pēcnācēju uzvedību, vairošanos vai attīstību. Pētījumos ar trušiem sofosbuvīra iedarbība 9 reizes pārsniedza plānoto klīnisko iedarbību. Pētījumos ar žurkām sofosbuvīra iedarbību nevarēja noteikt, bet iedarbības robeža, pamatojoties uz būtisku metabolītu cilvēkam, 8 līdz 28 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra.

Grūsnām žurkām un žurkām, kas zīdīja mazuļus, konstatēja sofosbuvīra metabolisma produktu transportu caur placentāro barjeru un izdalīšanos pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Koloidālais bezūdens silīcijs
Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds
Makrogols
Talks
Dzeltenais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

6 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Sovaldi 400 mg tabletes tiek piegādātas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari, ar silīcija dioksīda granulu desikantu, un poliestera gredzenu. Pudele satur 28 apvalkotās tabletes.

Sovaldi 200 mg tabletes tiek piegādātas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari un poliestera gredzenu. Pudele satur 28 apvalkotās tabletes.

Pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- kastītes, kas satur 1 pudeli ar 28 apvalkotajām tabletēm
- un tikai 400 mg tabletēm kastītes ar 84 (3 pudeles pa 28) apvalkotajām tabletēm –.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/894/001
EU/1/13/894/002
EU/1/13/894/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 16. janvāris

Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2018. gada 17. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sovaldi 150 mg apvalkotās granulas paciņā

Sovaldi 200 mg apvalkotās granulas paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Sovaldi 150 mg apvalkotās granulas paciņā

Katra paciņa satur 150 mg sofosbuvīra (*sofosbuvir*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra 150 mg paciņa satur 173 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Sovaldi 200 mg apvalkotās granulas paciņā

Katra paciņa satur 200 mg sofosbuvīra (*sofosbuvir*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra 200 mg paciņa satur 231 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās granulas paciņā.

Baltas vai pelēkbaltas apvalkotas granulas paciņā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sovaldi ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par C hepatīta vīrusa (CHV) genotipa specifisko aktivitāti skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Sovaldi terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi HCH pacientu ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā Sovaldi deva pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem tiek noteikta pēc ķermeņa masas (kā norādīts 2. tabulā). Sovaldi jālieto kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sovaldi ir jālieto vienlaicīgi kopā ar citām zālēm. Sovaldi lietošana monoterapijā nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu). Skatīt arī kombinācijā ar Sovaldi lietoto zāļu aprakstus. Ieteicamās, ar Sovaldi vienlaicīgi lietojamās zāles un ārstēšanas ilgums kombinētā terapijā norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles un ārstēšanas ilgums pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem, kas tiek ārstēti ar Sovaldi kombinētajā terapijā

Pacientu populācija*	Ārstēšana	Ilgums
Pieauguši pacienti ar HCH 1., 4., 5. vai 6. genotipu	Sovaldi + ribavirīns ^c + alfa peginterferons	12 nedēļas ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirīns ^c	24 nedēļas
	Tikai lietošanai pacientiem, kas nav piemēroti vai nepanes alfa peginterferona terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu)	
Pieauguši pacienti un pediatrijas pacienti no 3 gadu vecuma un vecāki ar HCH 2. genotipu	Sovaldi ^d + ribavirīns ^{e, e}	12 nedēļas ^b
Pieauguši pacienti ar HCH 3. genotipu	Sovaldi + ribavirīns ^c + alfa peginterferons	12 nedēļas ^b
	Sovaldi + ribavirīns ^c	24 nedēļas
Pediatrijas pacienti no 3 gadu vecuma un vecāki ar HCH 3. genotipu	Sovaldi ^d + ribavirīns ^e	24 nedēļas
Pieauguši pacienti ar HCH, kuriem paredzēta aknu transplantācija	Sovaldi + ribavirīns ^c	Līdz aknu transplantācijai ^f

* Ietver pacientus ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) vienlaicīgu infekciju.

a. Iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 1. genotipu nav datu par Sovaldi, ribavirīna un alfa peginterferona kombināciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

b. Jāapsver iespēja lietot terapiju ilgāk par 12 nedēļām līdz 24 nedēļām, īpaši tām pacientu apakšgrupām, kurām pastāv viens vai vairāki faktori, kas vēsturiski ir saistīti ar vājāku atbildes reakciju uz interferonu saturošām terapijas shēmām (piemēram, progresējoša fibroze/ciroze, augsta sākotnējā vīrusu koncentrācija, melnādaino rase, IL28B bez CC alēles genotips, iepriekšēja nereaģēšana uz alfa peginterferona un ribavirīna terapiju).

c. Pieaugušie: pēc ķermeņa masas noteikta ribavirīna deva (<75 kg = 1000 mg un ≥75 kg = 1200 mg), ko lieto iekšķīgi kopā ar uzturu, sadalot divās devās. Pediatrijas pacienti: ieteikumus par ribavirīna devām skatīt 3. tabulā.

d. Ieteikumus par Sovaldi devu, kas noteikta pēc ķermeņa masas, pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem skatīt 2. tabulā.

e. Ieteikumus par ribavirīna devu, kas noteikta pēc ķermeņa masas, pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem skatīt 3. tabulā.

f. Skatīt turpmāk Īpašas pacientu populācijas – Pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija.

2. tabula. Sovaldi iekšķīgi lietojamo granulu devas pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem*

Ķermeņa masa (kg)	Sovaldi iekšķīgi lietojamo granulu devas	Sofosbuvīra dienas deva
≥35	divas 200 mg granulu paciņas reizi dienā	400 mg/dienā
no 17 līdz 35	viena 200 mg granulu paciņa reizi dienā	200 mg/dienā
<17	viena 150 mg granulu paciņa reizi dienā	150 mg/dienā

*Sovaldi ir pieejams arī apvalkotu tablešu veidā lietošanai pediatrijas pacientiem ar HCH, sākot no 3 gadu vecuma un vecākiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lūdzu skatīt Sovaldi 200 mg vai 400 mg tablešu zāļu aprakstu.

Pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem ieteicams lietot šādas ribavirīna devas, ja ribavirīnu sadala divās dienas devās un lieto kopā ar ēdienu:

3. tabula. Vadlīnijas par ribavirīna lietošanu kombinācijā ar Sovaldi CHV inficētiem pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem

Ķermeņa masa (kg)	Ribavirīna deva*
<47	15 mg/kg/dienā
47-49	600 mg/dienā
50-65	800 mg/dienā
66-80	1000 mg/dienā
>81	1200 mg/dienā

* Ribavirīna dienas devas ir balstīta uz pacienta masu un tiek lietota iekšķīgi, sadalot divās devās, kopā ar uzturu.

Informāciju par vienlaicīgu lietošanu ar citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem pret CHV skatīt 4.4. apakšpunktā.

Devas pielāgošana pieaugušajiem
Sovaldi devas samazināšana nav ieteicama.

Ja sofosbuvīru lieto kombinācijā ar alfa peginterferonu un ja pacientam rodas nopietna nevēlama blakusparādība, kas, iespējams, saistīta ar šīm zālēm, alfa peginterferona devu nepieciešams samazināt vai lietošanu pārtraukt. Papildu informāciju par alfa peginterferona devas samazināšanu un/vai zāļu lietošanas pārtraukšanu skatīt alfa peginterferona zāļu aprakstā.

Ja pacientiem ir nopietna nevēlama blakusparādība, kas iespējami saistīta ar ribavīrīnu, ribavīrīna deva ir jāpielāgo vai jāpārtrauc tā lietošana, ja piemērojams, līdz nevēlamā blakusparādība ir izzudusi vai tās smagums ir samazinājies. 4. tabulā norādītas vadlīnijas devas pielāgošanai un zāļu lietošanas pārtraukšanai atkarībā no pacienta hemoglobīna koncentrācijas un sirds-asinsvadu sistēmas stāvokļa.

4. tabula. Vadlīnijas ribavīrīna devas pielāgošanai pieaugušajiem, lietojot kopā ar Sovaldi

Laboratorijas rādītāji	Samaziniet ribavīrīna devu līdz 600 mg/dienā, ja:	Pārtrauciet ribavīrīna lietošanu, ja:
Hemoglobīna koncentrācija pacientiem bez sirds slimības	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobīna koncentrācija pacientiem ar stabilu sirds slimību anamnēzē	hemoglobīna līmeņa samazināšanās par ≥ 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu ārstēšanas periodā	< 12 g/dl, lai arī 4 nedēļas lietota samazināta deva

Pēc terapijas pārtraukšanas sakarā ar pārmaiņām laboratoriskajās analīzēs vai klīniskiem simptomiem var mēģināt atsākt ribavīrīna terapiju, lietojot devu 600 mg dienā, un to var vēlāk palielināt līdz 800 mg dienā. Tomēr nav ieteicams palielināt devu līdz sākotnējai ribavīrīna devai (1000 mg līdz 1200 mg dienā).

Devas pielāgošana pediatrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem
Sovaldi devas samazināšana nav ieteicama.

Ja pacientiem ir nopietna nevēlama blakusparādība, kas iespējami saistīta ar ribavīrīnu, ribavīrīna deva ir jāpielāgo vai jāpārtrauc tā lietošana, ja piemērojams, līdz nevēlamā blakusparādība ir izzudusi vai tās smagums ir samazinājies. Ieteikumus par devas pielāgošanu vai lietošanas pārtraukšanu skatīt ribavīrīna parakstīšanas informācijas avotos.

Zāļu lietošanas pārtraukšana

Ja tiek pilnībā pārtraukta ar Sovaldi kombinācijā izmantoto zāļu lietošana, jāpārtrauc arī Sovaldi lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vemšana un devu izlaišana

Pacientiem jānorāda, ka, ja 2 stundu laikā pēc devas lietošanas sākas vemšana, jālieto vēl viena deva. Ja vemšana sākas vairāk nekā 2 stundas pēc devas lietošanas, papildu deva nav jālieto. Šo ieteikumu pamatā ir dati par sofosbuvīra un GS-331007 uzsūkšanās kinētiku, kas liecina, ka lielākā daļa devas uzsūcas 2 stundu laikā pēc lietošanas.

Ja deva ir izlaista un pagājušas mazāk nekā 18 stundas pēc parastā lietošanas laika, pacientiem jānorāda lietot devu, cik drīz vien iespējams, un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Ja pagājušas vairāk nekā 18 stundas, pacientiem jānorāda nogaidīt un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Pacientiem jānorāda, ka nedrīkst lietot dubultu devu.

Īpašas pacientu populācijas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav paredzēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Personām ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama Sovaldi devas pielāgošana.

Dati par drošumu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] < 30 ml/min/1,73 m²) un terminālu nieru slimību (TNS), kam nepieciešama hemodialīze, ir ierobežoti. Sovaldi šiem pacientiem var lietot bez devas pielāgošanas, ja nav pieejamas citas piemērotas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C klase pēc *Child-Pugh-Turcotte* skalas (CPT) klasifikācijas) nav nepieciešama Sovaldi devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sovaldi drošums un efektivitāte pacientiem ar dekompensētu cirozi nav pierādīta.

Pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija

Sovaldi lietošanas ilgums pacientiem, kuriem paredzēta aknu transplantācija, jānosaka, ņemot vērā iespējamās ieguvumus un riskus konkrētajam pacientam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieauguši aknu transplantācijas saņēmēji

Aknu transplantācijas saņēmējiem Sovaldi kombinācijā ar ribavirīnu ieteicams lietot 24 nedēļas. Ieteicamā ribavirīna sākotnējā deva pieaugušajiem ir 400 mg, ko lieto iekšķīgi kopā ar uzturu, sadalot divās devās. Ja ribavirīna sākotnējā deva tiek labi panesta, devu var titrēt līdz maksimāli 1000 – 1200 mg dienā (1000 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 75 kg, un 1200 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 75 kg). Ja ribavirīna sākotnējā deva netiek labi panesta, deva ir jāsamazina atbilstoši klīniskajām indikācijām atkarībā no hemoglobīna līmeņa (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija vecumā līdz 3 gadiem

Sovaldi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 3 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Sovaldi jālieto uzreiz pirms ēšanas, uzreiz pēc ēšanas vai kopā ar ēdienu.

Lai Sovaldi granulas iekšķīgai lietošanai būtu vieglāk norīt, var lietot pārtiku vai ūdeni, kā aprakstīts turpmāk. Sovaldi var norīt arī bez ēdiena vai ūdens.

Sovaldi granulu lietošana ar pārtiku, lai atvieglotu norīšanu

Ja granulas lieto kopā ar ēdienu, lai atvieglotu to norīšanu, pacientiem jāiesaka apbārstīt granulas ar vienu vai vairākām karotēm mīkstas, neskābas pārtikas istabas temperatūrā vai zem tās. Pacientiem jāiesaka lietot Sovaldi granulas 30 minūšu laikā pēc vieglas sajaukšanas ar ēdienu un norīt visu saturu bez sakošļāšanas, lai izvairītos no rūgtās garšas. Neskābas pārtikas piemēri ir šokolādes sīrups, kartupeļu biezenis un saldējums.

Sovaldi granulu lietošana ar ūdeni, lai atvieglotu norīšanu

Lietojo kopā ar ūdeni, pacienti jāinformē, ka granulas var tieši ieņemt mutē un norīt ar ūdeni.

Sovaldi granulu lietošana bez ēdiena vai ūdens

Lietojo bez ēdiena vai ūdens, pacienti jāinformē, ka granulas var tieši ieņemt mutē un norīt. Pacientiem jāiesaka norīt visu saturu bez sakošļāšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) induktori (piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns un asinszāle). Vienlaicīga lietošana ar tām var būtiski samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un var samazināt Sovaldi iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

Sovaldi nav ieteicams lietot monoterapijā un ir jānozīmē kombinācijā ar citām zālēm C hepatīta infekcijas ārstēšanai. Ja tiek pilnībā pārtraukta ar Sovaldi kombinācijā izmantoto zāļu lietošana, jāpārtrauc arī Sovaldi lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms Sovaldi terapijas uzsākšanas iepazīstieties ar vienlaicīgi lietoto zāļu aprakstiem.

Smaga bradikardija un sirds blokāde

Lietojot sofosbuvīru saturošas shēmas kombinācijā ar amiodaronu, ir ziņots par dzīvībai bīstamas smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem. Bradikardija parasti parādījās dažu stundu vai dienu laikā, taču ilgākos gadījumos lielākoties līdz 2 nedēļām pēc CHV terapijas uzsākšanas.

Pacientiem, kuri lieto Sovaldi, amiodaronu drīkst lietot tikai tad, ja ir citu alternatīvu antiaritmisko līdzekļu terapijas nepanesība vai tā ir kontrindicēta.

Ja vienlaicīga amiodarona lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, pacientiem ieteicams veikt kardioloģisku uzraudzību stacionārā pirmās 48 stundas pēc vienlaicīgas lietošanas, pēc tam katru dienu jāveic ambulatora sirdsdarbības uzraudzība vai sirdsdarbības paškontrolē, vismaz pirmās 2 ārstēšanas nedēļas.

Amiodarona garā eliminācijas pusperioda dēļ arī pacientiem, kuri dažu pēdējo mēnešu laikā ir pārtraukuši amiodarona lietošanu un sāks lietot Sovaldi, jāveic kardioloģiska uzraudzība, kā aprakstīts iepriekš.

Visi pacienti, kas vienlaicīgi lieto vai nesen ir lietojuši amiodaronu, jābrīdina par bradikardijas un sirds blokādes simptomiem un jānorāda, ka to parādīšanās gadījumā, nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas konsultācijas.

CHV/BHV (B hepatīta vīruss) vienlaicīga infekcija

Saņemti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācijas gadījumiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Dažkārt šie gadījumi beigušies letāli. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Ar BHV/CHV inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Iepriekš ārstēti pacienti ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu

Sovaldi nav pētīts 3. fāzes pētījumā iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu. Tādējādi optimālais ārstēšanas ilgums šai populācijai nav noteikts (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Jāapsver šo pacientu ārstēšana un iespēja lietot sofosbuvīru, alfa peginterferonu un ribavirīna terapiju ilgāk par 12 nedēļām līdz 24 nedēļām, īpaši tām pacientu apakšgrupām, kurām pastāv viens vai vairāki faktori, kas vēsturiski ir saistīti ar vājāku atbildes reakciju uz interferonu saturošām terapijas shēmām (progresējoša fibroze/ciroze, augsta sākotnējā vīrusu koncentrācija, melnādaino rase, IL28B bez CC alēles genotips).

Pacientu ar CHV infekcijas 5. vai 6. genotipu ārstēšana

Klīniskie dati, kas apstiprinātu Sovaldi lietošanu pacientiem ar CHV infekcijas 5. un 6. genotipu, ir ļoti ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Interferonu nesaturoša terapija pacientiem ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu

Pacientiem ar CHV infekcijas 1., 4., 5. un 6. genotipu 3. fāzes pētījumos nav pētītas interferonu nesaturošas terapijas shēmas kombinācijā ar Sovaldi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Optimālās shēmas un ārstēšanas ilgums nav noteikts. Šīs shēmas vajadzētu lietot tikai tiem pacientiem, kuri nepanes interferona terapiju vai nav tai piemēroti, un kuriem nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Vienlaicīga lietošana ar citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem pret CHV

Sovaldi vienlaicīgi ar citām tiešas darbības pretvīrusu zālēm drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums pārsniedz riskus, pamatojoties uz pieejamiem datiem. Nav datu, kas atbalstītu Sovaldi un telaprevīra vai boceprevīra vienlaicīgu lietošanu. Šāda vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar ribavirīnu grūtniecības laikā

Lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavirīnu vai alfa peginterferonu/ribavirīnu, sievietēm reproduktīvā vecumā vai to vīriešu kārtas partneriem ārstēšanas periodā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas, jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, kā norādīts ribavirīna zāļu aprakstā. Papildu informāciju skatīt ribavirīna zāļu aprakstā.

Lietošana kopā ar mēreniem P-gp induktoriem

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā mēreni P-gp induktori (piemēram, modafinils, okskarbazepīns un rifapentīns), var samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Sovaldi terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Sovaldi nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana cukura diabēta pacientiem

Uzsākot C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanu ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli, cukura diabēta pacientiem var uzlaboties glikozes kontrole, kas potenciāli var izraisīt simptomātisku hipoglikēmiju. Cukura diabēta pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli, ir rūpīgi jākontrolē cukura līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā, un nepieciešamības gadījumā jāmaina diabēta medikamentozā terapija. Par diabēta ārstēšanu atbildīgais pacients ir jāinformē par ārstēšanas uzsākšanu ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli.

Nieru darbības traucējumi

Dati par drošumu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($aG\bar{F}\bar{A} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vai TNS, kam nepieciešama hemodialīze, ir ierobežoti. Sovaldi šiem pacientiem var lietot bez devas pielāgošanas, ja nav pieejamas citas piemērotas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktus). Lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavirīnu vai alfa peginterferonu/ribavirīnu pacientiem ar kreatinīna klīrensu ($KrCl < 50 \text{ ml/min}$), skatiet arī ribavirīna zāļu aprakstu (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles. Pēc iekšķīgas Sovaldi lietošanas sofosbuvīrs strauji uzsūcas un tiek pakļauts plašam pirmā loka aknu un zarnu trakta metabolismam. Notiekot priekšzāļu intracelulārai hidrolītiskai šķelšanai, ko katalizē enzīmi, tai skaitā karboksilesterāze 1, un turpmākai fosforilācijai, ko katalizē nukleotīdu kināzes, veidojas farmakoloģiski aktīvs uridīna nukleozīda analoga trifosfāts. Galvenais neaktīvais cirkulējošais metabolīts GS-331007, kas nodrošina vairāk nekā 90% no ar zālēm saistītās sistēmiskās iedarbības, veidojas pa ceļiem, kas ir secīgi un paralēli aktīvā metabolīta veidošanās ceļiem. Pats sofosbuvīrs nodrošina apmēram 4% no ar zālēm saistītās sistēmiskās iedarbības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskajos farmakoloģijas pētījumos farmakokinētiskās analīzes nolūkos pētīja gan sofosbuvīru, gan GS-331007.

Atšķirībā no GS-331007 sofosbuvīrs ir zāļu transportvielas P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP) substrāts.

Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā spēcīgi P-gp induktori (karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns un asinszāle), var būtiski samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Sovaldi terapeitisko iedarbību, tāpēc tās ir kontraindicētas lietošanai kopā ar Sovaldi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zāles, kas zarnu traktā darbojas kā mēreni P-gp induktori (piemēram, modafinils, okskarbazepīns un rifapentīns), var samazināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā un samazināt Sovaldi terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Sovaldi nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-gp un/vai BCRP, var palielināt sofosbuvīra koncentrāciju plazmā, neizraisot GS-331007 plazmas koncentrācijas pieaugumu; tāpēc Sovaldi var lietot kopā ar P-gp un/vai BCRP inhibitoriem. Sofosbuvīrs un GS-331007 nav P-gp un BCRP inhibitori, tāpēc nav sagaidāma zāļu, kas ir šo transportvielu substrāti, iedarbības pastiprināšanās sofosbuvīra un GS-331007 ietekmē.

Sofosbuvīra intracelulāro metabolās aktivācijas ceļu galvenokārt nosaka zemas afinitātes un augstas kapacitātes hidrolīzes un nukleotīdu fosforilēšanās procesi, kurus visticamāk neietekmē vienlaicīga zāļu lietošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kas tiek ārstēti ar K vitamīna antagonistiem

Tā kā ārstēšanas laikā ar Sovaldi var izmainīties aknu darbība, ieteicama rūpīga starptautiskās normalizētās attiecības (*INR*) rādītāju uzraudzība.

Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu (*direct-acting antivirals*, DAA) ietekme uz zālēm, kas metabolizējas aknās

Lietojot DAA, aknu funkciju izmaiņas saistībā ar CHV klīrensu var ietekmēt farmakokinētiku zālēm, kas metabolizējas aknās (piemēram, tādiem imūnsupresantiem kā kalcineirīna inhibitori).

Cita mijiedarbība

Informācija par Sovaldi mijiedarbību ar citām iespējami vienlaicīgi lietotām zālēm ir apkopota turpmāk 5. tabulā (kur pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātās vidējās ģeometriskās vērtības (*geometric least squares mean* – GLSM) 90% ticamības intervāls (TI) atradās „↔”, pārsniedza „↑” vai nesasniedza „↓” iepriekš definētās ekvivalences robežas). Tabula neietver visus iespējamus variantus.

5. tabula. Sovaldi mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
ANALEPTISKIE LĪDZEKĻI		
Modafinils	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar modafinilu samazina sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Sovaldi terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Amiodarons	Ietekme uz amiodarona un sofosbuvīra koncentrācijām nav zināma.	Lietojot amiodaronu vienlaicīgi ar sofosbuvīru saturošu shēmu, var rasties smaga simptomātiska bradikardija. Lietojiet tikai, ja citas alternatīvas nav pieejamas. Ja šīs zāles lieto kopā ar Sovaldi, ieteicama rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
ANTIKOAGULANTI		
K vitamīna antagonisti	Mijiedarbība nav pētīta	Lietojot visus K vitamīna antagonistus, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību. Tas ir saistīts ar aknu darbības izmaiņām ārstēšanas laikā ar Sovaldi.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Fenobarbitāls Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Sovaldi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar fenobarbitālu un fenitoīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Karbamazepīns	<i>Sofosbuvīrs</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NP) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NP) (inducē P-gp)	Sovaldi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar karbamazepīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Okskarbazepīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar okskarbazepīnu samazina sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Sovaldi terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI		
Rifampicīns ^f (600 mg vienreizēja deva)	<i>Sofosbuvīrs</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NP) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NP) (inducē P-gp)	Sovaldi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifampicīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C_{max} un C_{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
Rifabutinā	Sofosbuvīrs ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (NP) GS 331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (NP) (inducē P-gp)	Lietojot Sovaldi un rifabutīnu vienlaicīgi, nav nepieciešama Sovaldi devas pielāgošana.
Rifapentīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Paredzams, ka Sovaldi lietošana vienlaicīgi ar rifapentīnu samazina sofosbuvīra koncentrāciju, samazinot Sovaldi terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
ĀRSTNIECĪBAS AUGUS SATUROŠI UZTURA BAGĀTINĀTĀJI		
Asinszāles preparāti	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ sofosbuvīrs ↔ GS-331007 (inducē P-gp)	Sovaldi kontrindicēts lietošanai kopā ar asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu).
CHV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: CHV PROTEĀZES INHIBITORI		
Boceprevīrs (BOC) Telaprevīrs (TPV)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ sofosbuvīrs (TPV) ↔ sofosbuvīrs (BOC) ↔ GS-331007 (TPV vai BOC)	Nav datu par savstarpēju zāļu mijiedarbību, vienlaicīgi lietojot Sovaldi ar boceprevīru vai telaprevīru.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Metadons ^f (Uzturošā metadona terapija [no 30 līdz 130 mg/dienā])	<i>R-metadons</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-metadons</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>Sofosbuvīrs</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C _{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22) C _{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un metadonu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai metadona devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns ^e (600 mg vienreizēja deva)	<i>Ciklosporīns</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NP) <i>Sofosbuvīrs</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NP)	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, nav nepieciešama sofosbuvīra vai ciklosporīna devas pielāgošana. Vēlāk vajadzīga rūpīga uzraudzība un varētu būt nepieciešama ciklosporīna devas pielāgošana.
Takrolīms ^e (5 mg vienreizēja deva)	<i>Takrolīms</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NP) <i>sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NP)	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, nav nepieciešama sofosbuvīra vai takrolīma devas pielāgošana. Vēlāk vajadzīga rūpīga uzraudzība un varētu būt nepieciešama takrolīma devas pielāgošana.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI		
Efavirens ^f (600 mg reizi dienā) ^d	<i>Efavirens</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>sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un efavirensu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai efavirensa devas pielāgošana.
Emtricitabīns ^f (200 mg reizi dienā) ^d	<i>Emtricitabīns</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>sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un emtricitabīnu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai emtricitabīna devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
Tenofovīra disopoksils ^f (245 mg reizi dienā) ^d	<i>Tenofovīrs</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>Sofosbuvīrs</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un tenofovīra disopoksilu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai tenofovīra disopoksila devas pielāgošana.
Rilpivirīns ^f (25 mg reizi dienā)	<i>Rilpivirīns</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>Sofosbuvīrs</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un rilpivirīnu vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai rilpivirīna devas pielāgošana.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: HIV PROTEĀZES INHIBITORI		
Ar ritonavīru papildināts darunavīrs ^f (800/100 mg reizi dienā)	<i>Darunavīrs</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>Sofosbuvīrs</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un darunavīru vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai darunavīra (papildināta ar ritonavīru) devas pielāgošana.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: INTEGRĀZES INHIBITORI		
Raltegravīrs ^f (400 mg divas reizes dienā)	<i>Raltegravīrs</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>Sofosbuvīrs</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un raltegravīru vienlaicīgi, nav nepieciešama sofosbuvīra vai raltegravīra devas pielāgošana.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. AUC, C _{max} un C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Sovaldi
IEKŠĶĪGI LIETOJAMI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Norgestimāts/etinilestradiols	<i>Norgestromīns</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NP) <i>Norgestrels</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NP) <i>Etinilestradiols</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NP)	Lietojot sofosbuvīru un norgestimātu/etinilestradiolu vienlaicīgi, nav nepieciešama norgestimāta/etinilestradiola devas pielāgošana.

NP = nav pieejams/neattiecas

a. Vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētisko rādītāju vidējā attiecība (90% TI) ar/bez sofosbuvīra un sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētisko rādītāju vidējā attiecība ar/bez vienlaicīgi lietotajām zālēm. Nav ietekmes = 1,00

b. Visi mijiedarbības pētījumi veikti veselīem brīvprātīgajiem

c. Salīdzinājumam par pamatu izmantota vēsturiskā kontrole

d. Lietots kā Atripla

e. Bioekvivalences robeža 80%-125%

f. Ekvivalences robeža 70%-143%

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavīrīnu vai alfa peginterferonu/ribavīrīnu, pacientēm un vīriešu kārtas pacientu partnerēm ārkārtīgi rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Visām dzīvnieku sugām saskarsmē ar ribavīrīnu novērota būtiska teratogēna un/vai embriocīda iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā vai to vīriešu kārtas partneriem ārstēšanas periodā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, kā norādīts ribavīrīna zāļu aprakstā. Papildu informāciju skatīt ribavīrīna zāļu aprakstā.

Grūtniecība

Dati par sofosbuvīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti. Analizējot lielākās testētās devas, žurkām un trušiem netika konstatēta ietekme uz augļa attīstību. Tomēr nav bijis iespējams pilnībā paredzēt sofosbuvīra iedarbības robežas žurkām, salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Sovaldi lietošanas grūtniecības laikā.

Tomēr, ja ribavīrīns tiek lietots vienlaicīgi ar sofosbuvīru, jāņem vērā kontrindikācijas par ribavīrīna lietošanu grūtniecības laikā (skatīt arī ribavīrīna zāļu aprakstu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sofosbuvīrs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakokinētiskie dati dzīvniekiem liecina par metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc Sovaldi nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dati par Sovaldi ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sovaldi mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ziņots par nespēku un koncentrēšanās grūtībām, reiboni un neskaidru redzi, lietojot sofosbuvīru kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums pieaugušajiem

Nevēlamo blakusparādību izvērtējuma pamatā ir datu apkopojums no pieciem 3. fāzes klīniskajiem pētījumiem (kontrolētiem un nekontrolētiem).

Sovaldi tika pētīts kombinācijā ar ribavirīnu un ar/bez alfa peginterferona. Šajā kombinācijā sofosbuvīram specifiskas nevēlamās blakusparādības netika konstatētas. Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas saņēma sofosbuvīru un ribavirīnu vai sofosbuvīru, ribavirīnu un alfa peginterferonu, bija nespēks, galvassāpes, slikta dūša un bezmiegs.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk norādītas nevēlamās blakusparādības, lietojot sofosbuvīru kombinācijā ar ribavirīnu vai kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu (6. tabula). Nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\,000$).

6. tabula. Novērotās nevēlamās blakusparādības, lietojot sofosbuvīru kombinācijā ar ribavirīnu vai ar alfa peginterferonu un ribavirīnu

Biežums	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infekcijas un infestācijas</i>		
Bieži	nazofaringīts	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
Ļoti bieži	pazemināta hemoglobīna koncentrācija	anēmija, neitropēnija, samazināts limfocītu skaits, samazināts trombocītu skaits
Bieži	anēmija	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba ^d	samazināta ēstgriba
Bieži		ķermeņa masas samazināšanās
<i>Psihiskie traucējumi</i>		
Ļoti bieži	bezmiegs	Bezmiegs
Bieži	depresija	depresija, trauksme, nemiers
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		
Ļoti bieži	galvassāpes	reibonis, galvassāpes
Bieži	koncentrēšanās grūtības	migrēna, atmiņas traucējumi, koncentrēšanās grūtības
<i>Acu bojājumi</i>		
Bieži		neskaidra redze

Biežums	SOF^a + RBV^b	SOF + PEG^c + RBV
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		
Ļoti bieži		aizdusa, klepus
Bieži	aizdusa, aizdusa pie slodzes, klepus	aizdusa pie slodzes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Ļoti bieži	slikta dūša	caureja, slikta dūša, vemšana
Bieži	diskomforts vēderā, aizcietējumi, dispepsija	aizcietējumi, sausums mutē, gastroezofageāls reflukss
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		
Ļoti bieži	paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs	paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Ļoti bieži		izsitumi, nieze
Bieži	alopēcija, sausa āda, nieze	alopēcija, sausa āda
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		
Ļoti bieži		sāpes locītavās, sāpes muskuļos
Bieži	sāpes locītavās, sāpes mugurā, muskuļu spazmas, sāpes muskuļos	sāpes mugurā, muskuļu spazmas
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
Ļoti bieži	nespēks, aizkaitināmība	drebuļi, nespēks, gripai līdzīgi simptomi, aizkaitināmība, sāpes, drudzis
Bieži	drudzis, astēnija	sāpes krūtīs, astēnija

a. SOF = sofosbuvīrs; b. RBV = ribavīrīns; c. PEG = alfa peginterferons; d. Samazināta ēstgriba tika identificēta kā blakusparādība pediatrijas pacientiem vecumā no 3 līdz 12 gadiem, iekšķīgi lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavīrīna šķīdumu

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Sirds aritmijas

Ja sofosbuvīru saturošas shēmas lieto kombinācijā ar amiodaronu un/vai citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem.

Ādas bojājumi

Biežums nav zināms: Stīvensa–Džonsona sindroms

Citas īpašās populācijas

HIV/CHV vienlaicīga infekcija

Sofosbuvīra un ribavīrīna drošuma profils pieaugušiem pacientiem ar CHV/HIV vienlaicīgu infekciju bija līdzīgs zāļu drošuma profilam pacientiem ar CHV monoinfekciju, kurus ārstēja ar sofosbuvīru un ribavīrīnu 3. fāzes klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija

Sofosbuvīra un ribavīrīna drošuma profils ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem, kuriem paredzēta aknu transplantācija, bija līdzīgs zāļu drošuma profilam pacientiem, kurus ārstēja ar sofosbuvīru un ribavīrīnu 3. fāzes klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Sofosbuvīrs fiksētas devas kombinācijā ar ledipasvīru, ir pētīts 12 nedēļu atklātā pētījumā 18 pacientiem ar 1. genotipa HCV un smagiem nieru darbības traucējumiem (pētījums 0154). Sofosbuvīra drošums, lietojot to fiksētas devas kombinācijā vai nu ar ledipasvīru, vai velpatasvīru, ir pētīts 154 pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze (pētījums 4062 un pētījums 4063). Šajos apstākļos sofosbuvīra metabolīta GS-331007 iedarbība palielinājās 20 reizes, pārsniedzot līmeni, pie kura prekliniskajos pētījumos tika konstatētas nevēlamās blakusparādības. Veicot šīs ierobežotās klīniskās drošuma datu kopas analīzi, nevēlamo notikumu un nāves gadījumu skaits būtiski neatšķīrās no rādītājiem, kas sagaidāmi TNS pacientiem.

Pieauguši aknu transplantācijas saņēmēji

Sofosbuvīra un ribavīrīna drošuma profils pieaugušajiem aknu transplantācijas saņēmējiem ar hronisku C hepatītu bija līdzīgs zāļu drošuma profilam pacientiem, kurus ārstēja ar sofosbuvīru un ribavīrīnu 3. fāzes klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pētījumā 0126 hemoglobīna līmeņa samazināšanos ārstēšanas laikā novēroja ļoti bieži; 32,5% (13 no 40 pacientiem) novēroja hemoglobīna līmeņa samazināšanos līdz < 10 g/dl, 1 pacientam novēroja samazināšanos līdz < 8,5 g/dl. Astoņi pacienti (20%) saņēma epoetīnu un/vai asins produktus. 5 pacientiem (12,5%) pētījuma zāļu lietošana tika pārtraukta, modificēta vai pārtraukta nevēlamu blakusparādību dēļ.

Pediātriskā populācija

Sovaldi drošums un efektivitāte pediātrijas pacientiem no 3 gadu vecuma un vecākiem ir balstīts uz datiem, kas iegūti no 106 pacientiem, kuri tika ārstēti ar Sovaldi un ribavīrīnu 12 nedēļas (2. genotipa pacienti) un 24 nedēļas (3. genotipa pacienti) 2. fāzes atklātā klīniskajā pētījumā. Sofosbuvīram specifiskas nevēlamās blakusparādības netika konstatētas. Novērotās nevēlamās blakusparādības kopumā bija atbilstošas tām, kas tika novērotas klīniskajos pētījumos ar Sovaldi un ribavīrīnu pieaugušajiem (skatīt 6. tabulu). Samazināta ēstgriba tika identificēta kā ļoti bieža blakusparādība pediātrijas pacientiem vecumā no 3 līdz 12 gadiem, lietojot Sovaldi kombinācijā ar ribavīrīna iekšķīgi lietojamo šķīdumu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā dokumentētā sofosbuvīra deva ir vienreizēja supraterepitiska deva – 1200 mg, 59 veselām personām. Lietojot šādu devu, pētījumā nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi, un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga pacientiem placebo grupā un grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg sofosbuvīra. Lielāku devu iedarbība nav zināma.

Nav pieejami specifiski antidoti lietošanai Sovaldi pārdozēšanas gadījumā. Pēc pārdozēšanas pacientu nepieciešams novērot, lai izvērtētu iespējamo toksicitāti. Ārstēšana Sovaldi pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, ieskaitot vitālo pazīmju un pacienta klīniskā stāvokļa uzraudzību. Ar hemodialīzes palīdzību iespējams efektīvi izvadīt (53% izvades koeficients) no organisma galveno cirkulējošo metabolītu GS-331007. 4 stundu ilgā hemodialīzes seansā izdalījās aptuveni 18% no lietotās devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, tiešas darbības pretvīrusu līdzeklis; ATK kods: J05AP08

Darbības mehānisms

Sofosbuvīrs inhibē CHV NS5B RNS-atkarīgo RNS polimerāzi, kurai ir būtiska loma vīrusa replikācijā, un iedarbojas uz visiem genotipiem. Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles, kas intracelulāri metabolizējas par farmakoloģiski aktīvu uridīna analoga trifosfātu (GS-461203), kas savukārt var iekļauties CHV RNS, ar NS5B polimerāzi un kļūt par ķēdes terminatoru. Bioķīmiskajā raudzē GS-461203 inhibēja CHV 1.b, 2.a, 3.a un 4.a genotipa rekombinantās NS5B polimerāzes aktivitāti ar 50% inhibējošās koncentrācijas (IC₅₀) vērtību intervālā no 0,7 līdz 2,6 μM. GS-461203 (sofosbuvīra aktīvais metabolīts) neinhibē cilvēka DNS un RNS polimerāzes vai mitohondriju RNS polimerāzi.

Pretvīrusu aktivitāte

CHV replikonu testos sofosbuvīra efektīvās koncentrācijas (EC_{50}) vērtības pret pilna garuma 1.a, 1.b, 2.a, 3.a un 4.a genotipa replikoniem bija, attiecīgi, 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 un 0,04 μ M, un sofosbuvīra EC_{50} vērtības pret himēriskiem 1.b genotipa replikoniem, kas kodēja NS5B 2.b, 5.a vai 6.a genotipā, bija no 0,014 līdz 0,015 μ M. Vidējās sofosbuvīra $\pm$ SD EC_{50} vērtības pret himēriskiem replikoniem, kas kodēja NS5B secības klīniskajos izolātos, bija $0,068 \pm 0,024 \mu$ M 1.a genotipa gadījumā ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu$ M 1.b genotipa gadījumā ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu$ M 2. genotipa gadījumā ($n = 15$) un $0,085 \pm 0,034 \mu$ M 3.a genotipa gadījumā ($n = 106$). Šajos testos *in vitro* sofosbuvīra pretvīrusu aktivitāte pret retāk sastopamo 4., 5. un 6. genotipu bija līdzīga aktivitātei, ko novēroja pret 1., 2. un 3. genotipu.

Cilvēka seruma klātbūtne 40% koncentrācijā neietekmēja sofosbuvīra anti-CHV aktivitāti.

Rezistence

Šūnu kultūrā

Šūnu kultūrā tika izdalīti daudzu genotipu, tai skaitā 1.b, 2.a, 2.b, 3.a, 4.a, 5.a un 6.a, CHV replikoni ar samazinātu jutību pret sofosbuvīru. Visos izmeklētajos replikonu genotipos samazināta jutība pret sofosbuvīru tika saistīta ar primāro NS5B S282T substitūcijas mutāciju. Tēmēta S282T substitūcijas mutaģenēze 8 genotipu replikonos izraisīja 2 līdz 18 kārtēju jutības samazināšanos pret sofosbuvīru un samazināja replikācijas virālo kapacitāti par 89% līdz 99% salīdzinājumā ar atbilstošo savvaļas tipu. Bioķīmiskajās raudzēs 1.b, 2.a, 3.a un 4.a genotipu rekombinantā NS5B polimerāze ar S282T substitūciju uzrādīja mazāku jutību pret GS-461203 salīdzinājumā ar atbilstošajiem savvaļas tipiem.

Klīniskajos pētījumos – pieaugušajiem

Veicot apkopoto datu analīzi 991 pacientam, kuri 3. fāzes pētījumos saņēma sofosbuvīru, 226 pacienti atbilda rezistences analīzes kritērijiem – viroloģiskai neveiksmei vai agrīnai pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanai un CHV RNS > 1000 SV/ml. NS5B secības pēc sākotnējā stāvokļa bija pieejamas 225 no 226 pacientiem, bet padziļinātas sekvenčēšanas dati (testa robežsliksnis 1%) bija pieejami 221 pacientam. Veicot padziļināto sekvenčēšanu vai populācijas sekvenčēšanu, nevienam no šiem pacientiem netika atrasta ar rezistenci pret sofosbuvīru asociētā S282T substitūcijas mutācija. 2. fāzes pētījumā vienam pacientam, kas lietoja Sovaldi monoterapiju, konstatēja S282T substitūciju NS5B. Šai personai sākotnējā stāvoklī konstatēja $< 1\%$ CHV S282T un izveidojusies S282T ($> 99\%$) 4 nedēļas pēc ārstēšanas 13,5 reizes mainīja sofosbuvīra EC_{50} un samazināja replikācijas virālo kapacitāti. Nākamo 8 nedēļu laikā S282T substitūcija mainījās uz savvaļas tipu, un 12 nedēļas pēc ārstēšanas to vairs nevarēja noteikt ar padziļinātās sekvenčēšanas metodi.

3. fāzes klīniskajos pētījumos vairākiem CHV inficētiem pacientiem ar 3. genotipu recidīva paraugos pēc ārstēšanas konstatēja divas NS5B substitūcijas – L159F un V321A. Personām, kurām konstatēja šīs substitūcijas, izmaiņas izolātos attiecībā uz fenotipiskās jutības rādītājiem pret sofosbuvīru un ribavirīnu nekonstatēja. Turklāt S282R un L320F substitūcijas tika konstatētas ārstēšanas laikā, ar padziļināto sekvenčēšanu personai pirms transplantācijas, kurai bija daļēja atbildes reakcija pret ārstēšanu. Šo atklājumu klīniskā nozīme nav zināma.

Sākotnējā stāvokļa CHV polimorfismu ietekme uz ārstēšanas iznākumu

Pieaugušo populācija

3. fāzes pētījumos 1292 pacientiem tika iegūtas sākotnējā stāvokļa NS5B secības, izmantojot populācijas sekvenčēšanu, un nevienai no personām ar pieejamu sākotnējā stāvokļa secību nekonstatēja S282T substitūciju. Analizējot sākotnējā stāvokļa polimorfismu ietekmi uz ārstēšanas iznākumu, netika konstatēta statistiski nozīmīga saistība starp kāda CHV NS5B varianta esamību sākotnējā stāvoklī un ārstēšanas iznākumu.

Pediatriskā populācija

NS5B RAV klātbūtne neietekmēja ārstēšanas rezultātu; visi pacienti ar sākotnējo NS5B nukleozīdu inhibitoru RAV sasniedza SVR pēc ārstēšanas ar sofosbuvīru.

Krusteniskā rezistence

CHV replikoni, kuriem konstatēta ar rezistenci pret sofosbuvīru asociētā S282T substitūcija, bija pilnībā jutīgi pret citu klašu anti-CHV līdzekļiem. Sofosbuvīrs saglabāja aktivitāti pret NS5B L159F un L320F substitūcijām, kas saistītas ar rezistenci pret citiem nukleozīdu inhibitoriem. Sofosbuvīrs saglabāja pilnu aktivitāti pret substitūcijām, kas saistītas ar rezistenci pret citiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem ar atšķirīgu darbības mehānismu, piemēram, NS5B nenukleozīdu inhibitoriem, NS3 proteāžu inhibitoriem un NS5A inhibitoriem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sofosbuvīra efektivitāte tika novērtēta piecos 3. fāzes pētījumos, kuros kopumā piedalījās 1568 pieaugušie pacienti ar hroniska C hepatīta 1. līdz 6. genotipu. Vienā pētījumā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar hroniska C hepatīta 1., 4., 5. vai 6. genotipu un lietoja sofosbuvīru kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu, bet pārējos četros pētījumos piedalījās pacienti ar hroniska C hepatīta 2. vai 3. genotipu un saņēma sofosbuvīru kombinācijā ar ribavīrīnu – vienā pētījumā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti, otrajā pētījumā piedalījās pacienti, kas nepanesa interferona terapiju, nebija piemēroti vai to nevēlējās, trešajā pētījumā iekļāva pacientus, kas iepriekš bija saņēmuši interferonu saturošu terapijas kursu, bet ceturtajā visi pacienti, neskatoties uz iepriekšēju terapiju anamnēzē vai spēju saņemt ārstēšanu ar interferonu. Pacientiem, kas piedalījās šajos pētījumos, bija kompensēta aknu slimība, ieskaitot cirozi. Sofosbuvīra deva bija 400 mg reizi dienā. Ribavīrīna deva tika noteikta atkarībā no ķermeņa masas un bija 1000-1200 mg dienā, sadalot divās daļās, un alfa-2a peginterferona deva bija 180 µg nedēļā, ja nepieciešams. Ārstēšanas ilgums visos pētījumos bija iepriekš noteikts, un to neietekmēja pacienta CHV RNS līmenis (ārstēšanas algoritms bez atbildes reakcijas vērtēšanas).

Klīnisko pētījumu laikā CHV RNS līmeni plazmā mērīja ar *COBAS TaqMan* CHV testu (2.0 versija), paredzētu lietošanai ar *High Pure System*. Testa zemākais nosakāmais līmenis (*lower limit of quantification* – LLOQ) bija 25 SV/ml. Primārais mērķa kritērijs CHV ārstēšanas efektivitātes izvērtēšanā visos pētījumos bija noturīga viroloģiskā atbildes reakcija (NVAR), kas tika definēta kā CHV RNS līmenis, kas mazāks par LLOQ 12 nedēļas pēc ārstēšanas beigām (NVAR12).

Klīniskie pētījumi pacientiem ar hroniska C hepatīta 1., 4., 5. un 6. genotipu

Iepriekš neārstēti pieaugušie pacienti– NEUTRINO (pētījums Nr. 110)

NEUTRINO bija atklāta tipa, vienas grupas pētījums, kurā iepriekš neārstēti pacienti ar CHV infekcijas 1., 4., 5. vai 6. genotipu lietoja sofosbuvīru kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu un ribavīrīnu 12 nedēļas.

Ārstēto pacientu (n = 327) mediānais vecums bija 54 gadi (intervāls: 19 līdz 70); 64% bija vīrieši; 79% bija baltās rases; 17% bija melnās rases; 14% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 29 kg/m² (intervāls: 18 līdz 56 kg/m²); 78% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks par 6 log₁₀ SV/ml; 17% bija ciroze; 89% bija CHV 1. genotips un 11% bija CHV 4., 5. vai 6. genotips. 7. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija sofosbuvīra + alfa peginterferona + ribavīrīna lietotāju grupā.

7. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija NEUTRINO pētījumā

	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas (n = 327)
Kopējais NVAR12 biežums	91% (296/327)
Iznākums pacientiem bez NVAR12	
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/327
Recidīvs ^a	9% (28/326)
Cits ^b	1% (3/327)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

8. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija noteiktām apakšgrupām.

8. tabula. NVAR12 noteiktām apakšgrupām NEUTRINO pētījumā

	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas (n = 327)
Genotips	
1. genotips	90% (262/292)
4., 5. vai 6. genotips	97% (34/35)
Ciroze	
Nē	93% (253/273)
Jā	80% (43/54)
Rase	
Melnādainie	87% (47/54)
Nav melnādainie	91% (249/273)

NVAR12 tika sasniegta vienādi bieži gan pacientiem ar IL28B C/C alēli sākotnējā stāvoklī [94/95 (99%)], gan pacientiem bez C/C (C/T vai T/T) alēles [202/232 (87%)] sākotnējā stāvoklī.

27 no 28 pacientiem ar CHV 4. genotipu sasniedza NVAR12. Šajā pētījumā viena persona ar CHV infekcijas 5. genotipu un visi seši pacienti ar 6. genotipu sasniedza NVAR12.

Klīniskie pētījumi pacientiem ar hroniska C hepatīta 2. un 3. genotipu

Iepriekš neārstēti pieaugušie – FISSION (pētījums Nr. 1 231)

FISSION bija randomizēts, atklāta tipa, aktīvi kontrolēts pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar CHV infekcijas 2. vai 3. genotipu un kurā salīdzināja 12 nedēļu ilgu sofosbuvīra un ribavirīna terapiju ar 24 nedēļu ilgu alfa-2a peginterferona un ribavirīna terapiju. Sofosbuvīra + ribavirīna grupā ribavirīna deva bija 1000-1200 mg/dienā atkarībā no ķermeņa masas, bet alfa-2a peginterferona + ribavirīna grupā ribavirīna deva bija 800 mg/dienā neatkarīgi no ķermeņa masas. Pacientus randomizēja attiecībā 1:1 un stratificēja pēc cirozes (esamība pret neesamību), CHV genotipa (2. pret 3.) un CHV RNS līmeņa sākotnējā stāvoklī (< 6 log₁₀ SV/ml pret ≥ 6 log₁₀ SV/ml). Aptuvenā iekļaušanas attiecība pacientiem ar CHV 2. un 3. genotipu bija 1:3.

Ārstēto pacientu (n = 499) mediānais vecums bija 50 gadi (intervāls: 19 līdz 77); 66% bija vīrieši; 87% bija baltās rases; 3% bija melnās rases; 14% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 28 kg/m² (intervāls: 17 līdz 52 kg/m²); 57% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks par 6 log₁₀ SV/ml; 20% bija ciroze; 72% bija CHV 3. genotips. 9. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija sofosbuvīra + ribavirīna un alfa peginterferona + ribavirīna grupās.

9. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija FISSION pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 256)^a	PEG+RBV 24 nedēļas (n = 243)
Kopējais NVAR12 biežums	67% (171/256)	67% (162/243)
2. genotips	95% (69/73)	78% (52/67)
3. genotips	56% (102/183)	63% (110/176)
Iznākums pacientiem bez NVAR12		
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Recidīvs ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Cits ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Efektivitātes analīzē iekļauti 3 pacienti ar rekombinanto CHV 2./1. genotipa infekciju.

b. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

c. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nerasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

Atšķirība kopējā NVAR12 biežumā starp sofosbuvīra + ribavirīna un alfa peginterferona + ribavirīna lietotāju grupām bija 0,3% (95% ticamības intervāls: -7,5% līdz 8,0%), un pētījums atbilda iepriekš noteiktajam līdzvērtīgas efektivitātes kritērijiem.

10. tabulā atbilstoši CHV genotipam norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pacientiem ar cirozi sākotnējā stāvoklī.

10. tabula. NVAR12 biežums atkarībā no cirozes un genotipa FISSION pētījumā

	2. genotips		3. genotips	
	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 73)^a	PEG+RBV 24 nedēļas (n = 67)	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 183)	PEG+RBV 24 nedēļas (n = 176)
Ciroze				
Nē	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Jā	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. Efektivitātes analīzē iekļauti 3 pacienti ar rekombinanto CHV 2./1. genotipa infekciju.

Pieauguši pacienti, kuri nepanesa interferonu, nebija tam piemēroti vai nevēlējās to lietot – POSITRON (pētījums Nr. 107)

POSITRON bija randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā 12 nedēļas ilgu sofosbuvīra un ribavirīna terapiju (n = 207) salīdzināja ar placebo (n = 71) pacientiem, kuri nepanesa interferonu, nebija tam piemērotas vai nevēlējās to lietot. Pacientus randomizēja attiecībā 3:1 un stratificēja pēc cirozes (esamība pret neesamību).

Ārstēto pacientu (n = 278) mediānais vecums bija 54 gadi (intervāls: 21 līdz 75); 54% bija vīrieši; 91% bija baltās rases; 5% bija melnās rases; 11% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 28 kg/m² (intervāls: 18 līdz 53 kg/m²); 70% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks par 6 log₁₀ SV/ml; 16% bija ciroze; 49% bija CHV 3. genotips. No pacientiem, kas piedalījās pētījumā, 9% bija interferona nepanesamība, 44% nebija piemēroti interferona lietošanai un 47% nevēlējās lietot interferonu. Vairums pacientu iepriekš nebija saņēmuši anti-CHV terapiju (81,3%). 11. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija sofosbuvīra + ribavirīna grupā un placebo lietotāju grupā.

11. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija POSITRON pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 207)	Placebo 12 nedēļas (n = 71)
Kopējais NVAR12 biežums	78% (161/207)	0/71
2. genotips	93% (101/109)	0/34
3. genotips	61% (60/98)	0/37
Iznākums pacientiem bez NVAR12		
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/207	97% (69/71)
Recidīvs ^a	20% (42/205)	0/0
Cits ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nerasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

NVAR12 biežums sofosbuvīra + ribavirīna lietotāju grupā bija statistiski nozīmīgi lielāks salīdzinājumā ar placebo grupu ($p < 0,001$).

12. tabulā norādīta apakšgrupu analīze, vērtējot pēc genotipa, cirozes esamības un iemesliem, kāpēc netika uzsākta interferona terapija.

12. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās POSITRON pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas	
	2. genotips (n = 109)	3. genotips (n = 98)
Ciroze		
Nē	92% (85/92)	68% (57/84)
Jā	94% (16/17)	21% (3/14)
Interferona nelietošanas iemesli		
Nepiemērotība	88% (36/41)	70% (33/47)
Nepanesamība	100% (9/9)	50% (4/8)
Nevēlēšanās	95% (56/59)	53% (23/43)

Iepriekš ārstēti pieaugušie – FUSION (pētījums Nr. 108)

FUSION bija randomizēts, dubultakls pētījums, kurā salīdzināja 12 un 16 nedēļas ilgas sofosbuvīra un ribavirīna terapijas efektivitāti pacientiem, kuriem iepriekš nebija izdevies sasniegt NVAR, saņemot interferonu saturošu terapiju (recidīvs vai netika sasniegta atbildes reakcija). Pacientus randomizēja attiecībā 1:1 un stratificēja pēc cirozes (esamība pret neesamību) un CHV genotipa (2. pret 3.).

Ārstēto pacientu ($n = 201$) mediānais vecums bija 56 gadi (intervāls: 24 līdz 70); 70% bija vīrieši; 87% bija baltās rases; 3% bija melnās rases; 9% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; vidējais ķermeņa masas indekss bija 29 kg/m^2 (intervāls: 19 līdz 44 kg/m^2); 73% CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija lielāks nekā $6 \log_{10} \text{ SV/ml}$; 34% bija ciroze; 63% bija CHV 3. genotips; 75% iepriekš bija novērots slimības recidīvs. 13. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pēc 12 un 16 sofosbuvīra + ribavirīna lietošanas nedēļām.

13. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija FUSION pētījumā

	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 103)^a	SOF+RBV 16 nedēļas (n = 98)^a
Kopējais NVAR12 biežums	50% (51/103)	71% (70/98)
2. genotips	82% (32/39)	89% (31/35)
3. genotips	30% (19/64)	62% (39/63)
Iznākums pacientiem bez NVAR12		
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/103	0/98

	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 103)^a	SOF+RBV 16 nedēļas (n = 98)^a
Recidīvs ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Cits ^c	3% (3/103)	0/98

a. Efektivitātes analīzē iekļauti 6 pacienti, ar rekombinanto CHV 2./1. genotipa infekciju.

b. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

c. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nerasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

14. tabulā norādīta genotipu apakšgrupu analīze attiecībā uz cirozes esamību un atbildes reakciju uz iepriekšējo CHV terapiju.

14. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās FUSION pētījumā

	2. genotips		3. genotips	
	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 39)	SOF+RBV 16 nedēļas (n = 35)	SOF+RBV 12 nedēļas (n = 64)	SOF+RBV 16 nedēļas (n = 63)
Ciroze				
Nē	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Jā	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Atbildes reakcija uz iepriekšējo CHV terapiju				
Recidīvs	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Nebija atbildes reakcijas	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Iepriekš neārstēti un iepriekš ārstēti pieaugušie – VALENCE (pētījums 133)

VALENCE bija 3. fāzes pētījums, kurā izvērtēja sofosbuvīra lietošanu kombinācijā ar ribavirīnu, kura deva tika noteikta atkarībā no ķermeņa masas, iepriekš neārstētiem pacientiem vai pacientiem, kuriem iepriekš nebija izdevies sasniegt NVAR, saņemot interferonu saturošu terapiju, ar CHV infekcijas 2. vai 3. genotipu, tajā skaitā pacientiem ar kompensētu cirozi. Pētījums tika izstrādāts, lai 12 nedēļas tiešā veidā salīdzinātu sofosbuvīru un ribavirīnu pret placebo. Tomēr, pamatojoties uz ienākošajiem datiem, pētījumu padarīja par atklātu un visi CHV 2. genotipa pacienti turpināja saņemt sofosbuvīru un ribavirīnu 12 nedēļas, bet CHV 3. genotipa pacientu ārstēšana tika pagarināta līdz 24 nedēļām. Izmaiņu veikšanas laikā vienpadsmit CHV 3. genotipa pacientiem 12 nedēļu ārstēšana ar sofosbuvīru un ribavirīnu bija jau pabeigta. Ārstēto pacientu (n = 419) mediānais vecums bija 51 gads (intervāls: 19 līdz 74); 60% bija vīrieši; mediānais ķermeņa masas indekss bija 25 kg/m² (intervāls: 17 līdz 44 kg/m²); vidējais CHV RNS līmenis sākotnējā stāvoklī bija 6,4 log₁₀ SV/ml; 21% bija ciroze; 78% bija CHV 3. genotips; 65% iepriekš bija novērots slimības recidīvs. 15. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pēc 12 un 24 sofosbuvīra + ribavirīna lietošanas nedēļām.

Tabulās nav iekļauti dati par personām, kas lietoja placebo, jo neviena persona nerasniedza NVAR12.

15. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija VALENCE pētījumā

	2. genotips SOF+RBV 12 nedēļas (n = 73)	3. genotips SOF+RBV 12 nedēļas (n = 11)	3. genotips SOF+RBV 24 nedēļas (n = 250)
Kopējais NVAR12 biežums	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Iznākums pacientiem bez NVAR12			
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recidīvs ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Cits ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nerasniedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

16. tabulā norādīta genotipu apakšgrupu analīze attiecībā uz cirozes esamību un iepriekšēju CHV terapiju.

16. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās VALENCE pētījumā

	2. genotips SOF+RBV 12 nedēļas (n = 73)	3. genotips SOF+RBV 24 nedēļas (n = 250)
Iepriekš neārstēti	97% (31/32)	93% (98/105)
Bez cirozes	97% (29/30)	93% (86/92)
Ar cirozi	100% (2/2)	92% (12/13)
Iepriekš ārstēti	90% (37/41)	77% (112/145)
Bez cirozes	91% (30/33)	85% (85/100)
Ar cirozi	88% (7/8)	60% (27/45)

NVAR12 saskaņa ar NVAR24

Saskaņa starp NVAR12 un NVAR24 (NVAR 24 nedēļas pēc ārstēšanas beigām) pēc sofosbuvīra lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu vai ribavirīnu un pegilēto interferonu liecina par pozitīvu prognozējamo vērtību 99% apmērā un negatīvu prognozējamo vērtību 99% apmērā.

Klīniskā efektivitāte un drošums īpašās populācijās

Pieaugušie pacienti ar CHV/HIV vienlaicīgu infekciju – PHOTON-1 (123 pētījums)

Sofosbuvīra lietošana tika pētīta atklāta tipa klīniskajā pētījumā, kurā izvērtēja 12 vai 24 nedēļas ilgas sofosbuvīra un ribavirīna terapijas drošumu un efektivitāti pacientiem ar 1., 2. vai 3. genotipa hroniska C hepatīta un HIV-1 vienlaicīgu infekciju. Pacienti ar HCH 2. vai 3. genotipu bija gan iepriekš ārstēti, gan neārstēti, bet pacienti ar 1. genotipu bija iepriekš neārstēti. Ārstēšanas ilgums bija 12 nedēļas iepriekš neārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 2. vai 3. genotipu un 24 nedēļas iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 3. genotipu, kā arī pacientiem ar CHV infekcijas 1. genotipu. Pacienti saņēma 400 mg sofosbuvīra un ribavirīna devu atkarībā no ķermeņa masas (1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 75 kg vai 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg). Daļa pacientu nesaņēma antiretrovīrālu ārstēšanu (CD4+ šūnu skaits > 500 šūnas/mm³), bet pārējiem bija panākta viroloģiska HIV-1 supresija (CD4+ šūnu skaits > 200 šūnas/mm³). Uzņemšanas laikā 95% pacientu saņēma antiretrovīrālu ārstēšanu. Provizorisksie NVAR12 dati ir pieejami par 210 pacientiem.

17. tabulā norādīta ārstēšanas atbildes reakcija pēc genotipa un iepriekšējas CHV terapijas.

17. tabula. Ārstēšanas atbildes reakcija PHOTON-1 pētījumā

	Genotips 2/3 Iepriekš neārstēti SOF+RBV 12 nedēļas (n = 68)	Genotips 2/3 Iepriekš neārstēti SOF+RBV 24 nedēļas (n = 28)	Genotips 1 Iepriekš neārstēti SOF+RBV 24 nedēļas (n = 114)
Kopējais NVAR12 biežums	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Iznākums pacientiem bez NVAR12			
Viroloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recidīvs ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Cits ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

b. Grupā „Citi” iekļauti pacienti, kas nesaņiedza NVAR12 un neatbilda viroloģiskās neveiksmes kritērijiem (piemēram, pārtraukts uzraudzības periods).

18. tabulā norādīta genotipu apakšgrupu analīze attiecībā uz cirozes esamību.

18. tabula. NVAR12 biežums noteiktās genotipa apakšgrupās PHOTON-1pētījumā

	CHV 2. genotips		CHV 3. genotips	
	SOF+RBV 12 nedēļas IN (n = 26)	SOF+RBV 24 nedēļas IĀ (n = 15)	SOF+RBV 12 nedēļas IN (n = 42)	SOF+RBV 24 nedēļas IĀ (n = 13)
Kopumā	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Bez cirozes	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Ciroze	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

IN = iepriekš neārstēti; IĀ = iepriekš ārstēti.

Pieaugušie pacienti, kuriem paredzēta aknu transplantācija – 2025 pētījums

Sofosbuvīra lietošana CHV inficētiem pacientiem, kuriem paredzēta aknu transplantācija, tika pētīta atklāta tipa klīniskajā pētījumā, vērtējot sofosbuvīra un ribavirīna terapijas drošumu un efektivitāti pirms transplantācijas CHV reinfekcijas novēršanai. Primārais pētījuma mērķa kritērijs bija viroloģiskā atbildes reakcija pēc transplantācijas (pTVAR, CHV RNS < LLOQ 12 nedēļas pēc transplantācijas). CHV inficēti pacienti ar hepatocelulāro karcinomu (HCK) un atbilstību MILAN kritērijiem neatkarīgi no genotipa saņēma 400 mg sofosbuvīra un 1000-1200 mg ribavirīna dienā maksimāli 24 nedēļas, kas vēlāk tika pagarinātas uz 48 nedēļām vai līdz aknu transplantācijai, atkarībā no tā, kas bija pirmais. Starpposma analīze tika veikta 61 pacientam pēc sofosbuvīra un ribavirīna lietošanas; vairumam pacientu bija CHV 1. genotips, 44 pacientam novērtējums pēc CPT bija A klase un 17 pacientiem – B klase. No analīzē iekļautā 61 pacienta 44 pacientiem tika veikta aknu transplantācija pēc sofosbuvīra un ribavirīna terapijas laika posmā līdz 48 nedēļām; 41 pacientam transplantācijas laikā CHV RNS līmenis bija < LLOQ. Viroloģiskā atbildes reakcija 41 transplantācijas pacientam ar CHV RNS < LLOQ norādīta 19. tabulā. Vīrusa supresijas ilgums pirms transplantācijas bija visprecīzākais prognozētais pTVAR rādītājs pacientiem ar CHV RNS līmeni transplantācijas laikā < LLOQ.

19. tabula. Viroloģiskā atbildes reakcija pēc transplantācijas pacientiem, kuriem CHV RNS līmenis transplantācijas laikā bija < LLOQ

	12. nedēļa pēc transplantācijas (pTVAR) ^b
Viroloģiskā atbildes reakcija izvērtējamiem pacientiem ^a	23/37 (62%)

a. Izvērtējamie pacienti tika definēti kā pacienti, kuru starpposma analīzes brīdī atbilda noteiktajam laika punktam.

b. pTVAR: pēc transplantācijas viroloģiskā atbildes reakcija (CHV RNS < LLOQ 12 nedēļas pēc procedūras).

Pacientiem, kas pārtrauca ārstēšanu pēc 24 nedēļām, saskaņā ar protokolu, recidīvu biežums bija 11/15.

Pieaugušie aknu transplantācijas saņēmēji – pētījums 0126

Sofosbuvīra lietošana tika pētīta atklāta tipa klīniskajā pētījumā, kurā izvērtēja 24 nedēļas ilgas sofosbuvīra un ribavirīna terapijas drošumu un efektivitāti aknu transplantācijas saņēmējiem ar hronisku C hepatītu. Piemērotie pacienti bija ≥ 18 gadu vecumā, un tiem bija veikta aknu transplantācija 6 līdz 150 mēnešus pirms skrīninga. Skrīninga laikā pacientu CHV RNS bija ≥ 10⁴ SV/ml un par tiem bija dokumentēti pierādījumi par hronisku CHV infekciju pirms transplantācijas. Ribavirīna sākotnējā deva bija 400 mg, kas tika saņemta dalītā dienas devā. Ja pacients saglabāja hemoglobīna līmeni ≥ 12 g/dl, ribavirīna deva tika palielināta 2., 4. un līdz katrai 4. nedēļai, līdz tika sasniegta atbilstošā deva atkarībā no ķermeņa masas (1000 mg dienā pacientiem ar ķermeņa masu < 75 kg; 1200 mg dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg). Mediānā ribavirīna deva 4.–24. nedēļā bija 600 mg–800 mg dienā.

Tika iesaistīti četrdesmit pacienti (33 ar CHV infekcijas 1. genotipu, 6 ar CHV infekcijas 3. genotipu un 1 ar CHV infekcijas 4. genotipu), no kuriem 35 iepriekšēja ārstēšana ar interferonu bija neveiksmīga un 16 bija ciroze. 28 no 40 (70%) pacientiem sasniedza NVAR12: 22/33 (73%) ar CHV infekcijas 1. genotipu, 6/6 (100%) ar CHV infekcijas 3. genotipu un 0/1 (0%) ar CHV infekcijas 4. genotipu. Visi pacienti, kuri sasniedza NVAR12, sasniedza NVAR24 un NVAR48.

Ārstēšanas iznākuma pārskats atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums

Turpmākajās tabulās (no 20. tabulas līdz 23. tabulai) apkopoti uz devu attiecināmie dati no 2. fāzes un 3. fāzes pētījumiem, lai palīdzētu klīnicistiem izvēlēties labāko terapijas shēmu konkrētajam pacientam.

20. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 1. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	90% (262/292)
		1a genotips	92% (206/225)
		1b genotips	83% (55/66)
		Bez cirozes	93% (253/273)
		Ciroze	80% (43/54)
Iepriekš neārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā	76% (87/114)
		1a genotips	82% (74/90)
		1b genotips	54% (13/24)
		Bez cirozes	77% (84/109)
		Ciroze	60% (3/5)
Iepriekš neārstēti (QUANTUM ^b un 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā ^c	65% (104/159)
		1a genotips ^c	69% (84/121)
		1b genotips ^c	53% (20/38)
		Bez cirozes ^c	68% (100/148)
		Ciroze ^c	36% (4/11)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

a. Iepriekš ārstētiem pacientiem ar CHV infekcijas 1. genotipu nav datu par sofosbuvīra, alfa peginterferona un ribavīrīna kombināciju. Jāapsver šo pacientu ārstēšana un iespēja lietot sofosbuvīra, alfa peginterferona un ribavīrīna terapiju ilgāk par 12 nedēļām līdz 24 nedēļām, īpaši tām pacientu apakšgrupām, kurām pastāv viens vai vairāki faktori, kas vēsturiski ir saistīti ar vājāku atbildes reakciju uz interferonu saturošām terapijas shēmām (iepriekšēja nereaģēšana uz alfa peginterferona un ribavīrīna terapiju, progresējoša fibroze/ciroze, augsta sākotnējā vīrusu koncentrācija, melnādaino rase, IL28B bez CC alēles genotips).

b. Šie ir izpētes jeb 2. fāzes pētījumi. Ārstēšanas iznākumi jāvērtē piesardzīgi, jo personu skaits ir neliels un NVAR biežumu var ietekmēt pacientu izvēle.

c. Datu kopsavilkums no abiem pētījumiem.

21. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 2. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti (FISSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	95% (69/73)
		Bez cirozes	97% (59/61)
		Ciroze	83% (10/12)
Personas, kas nepanesa interferona terapiju, nebija tai piemērotas vai to nevēlējās (POSITRON)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	93% (101/109)
		Bez cirozes	92% (85/92)
		Ciroze	94% (16/17)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	82% (32/39)
		Bez cirozes	90% (26/29)
		Ciroze	60% (6/10)
Iepriekš neārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	97% (31/32)
		Bez cirozes	97% (29/30)
		Ciroze	100% (2/2)
Iepriekš ārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	90% (37/41)
		Bez cirozes	91% (30/33)
		Ciroze	88% (7/8)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 16 nedēļas	Kopumā	89% (31/35)
		Bez cirozes	92% (24/26)
		Ciroze	78% (7/9)
Iepriekš neārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	88% (23/26)
		Bez cirozes	88% (22/25)
		Ciroze	100% (1/1)
Iepriekš ārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā ^a	93% (14/15)
		Bez cirozes ^a	92% (12/13)
		Ciroze ^a	100% (2/2)
Iepriekš neārstēti (ELECTRON ^b un PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā ^c	96% (25/26)
Iepriekš ārstēti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	96% (22/23)
		Bez cirozes	100% (9/9)
		Ciroze	93% (13/14)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

a. Šie ir provizorisksie dati.

b. Šie ir izpētes jeb 2. fāzes pētījumi. Ārstēšanas iznākumi jāvērtē piesardzīgi, jo personu skaits ir neliels un NVAR biežumu var ietekmēt pacientu izvēle. ELECTRON pētījumā (N = 11) alfa peginterferona lietošanas ilgums bija diapazonā no 4 līdz 12 nedēļām kombinācijā ar sofosbuvīru + ribavirīnu.

c. Šajos divos pētījumos nevienam pacientam nebija cirozes.

22. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 3. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti (FISSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	56% (102/183)
		Bez cirozes	61% (89/145)
		Ciroze	34% (13/38)
Personas, kas nepanesa interferona terapiju, nebija tai piemērotas vai to nevēlējās (POSITRON)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	61% (60/98)
		Bez cirozes	68% (57/84)
		Ciroze	21% (3/14)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	30% (19/64)
		Bez cirozes	37% (14/38)
		Ciroze	19% (5/26)
Iepriekš ārstēti (FUSION)	SOF+RBV 16 nedēļas	Kopumā	62% (39/63)
		Bez cirozes	63% (25/40)
		Ciroze	61% (14/23)

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā	93% (98/105)
		Bez cirozes	94% (86/92)
		Ciroze	92% (12/13)
Iepriekš ārstēti (VALENCE)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā	77% (112/145)
		Bez cirozes	85% (85/100)
		Ciroze	60% (27/45)
Iepriekš neārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 nedēļas	Kopumā	67% (28/42)
		Bez cirozes	67% (24/36)
		Ciroze	67% (4/6)
Iepriekš ārstēti ar HIV vienlaicīgu infekciju (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nedēļas	Kopumā ^a	92% (12/13)
		Bez cirozes ^a	100% (8/8)
		Ciroze ^a	80% (4/5)
Iepriekš neārstēti (ELECTRON ^b un PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā ^c	97% (38/39)
Iepriekš ārstēti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	83% (20/24)
		Bez cirozes	83% (10/12)
		Ciroze	83% (10/12)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

a. Šie ir provizoriskskie dati.

b. Šie ir izpētes jeb 2. fāzes pētījumi. Ārstēšanas iznākumi jāvērtē piesardzīgi, jo personu skaits ir neliels un NVAR biežumu var ietekmēt pacientu izvēle. ELECTRON pētījumā (N = 11) alfa peginterferona lietošanas ilgums bija diapazonā no 4 līdz 12 nedēļām kombinācijā ar sofosbuvīru + ribavīrinu.

c. Šajos divos pētījumos nevienam pacientam nebija cirozes.

23. tabula. Ārstēšanas iznākums atkarībā no terapijas shēmas un ārstēšanas ilguma; pētījumu salīdzinājums CHV infekcijas 4., 5. un 6. genotipam

Pacientu populācija (Pētījuma numurs/nosaukums)	Shēma/lietošanas ilgums	Apakšgrupa	NVAR12 biežums % (n/N)
Iepriekš neārstēti (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 nedēļas	Kopumā	97% (34/35)
		Bez cirozes	100% (33/33)
		Ciroze	50% (1/2)

n = pacientu ar NVAR12 atbildes reakciju skaits; N = kopējais pacientu skaits grupā.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pētījums 0154 bija atklāts klīniskais pētījums, kurā vērtēja 24 nedēļas ilgas ārstēšanas ar sofosbuvīra un ribavīrina kombināciju drošumu un efektivitāti 20 pacientiem ar 1. vai 3. genotipa CHV infekciju un smagiem nieru darbības traucējumiem, kam nav nepieciešama dialīze. Pēc ārstēšanas ar 200 mg vai 400 mg sofosbuvīra kombinācijā ar ribavīrinu NVAR12 rādītājs pacientiem ar TNS bija attiecīgi 40% un 60%. Ledipasvīra/sofosbuvīra drošumu un efektivitāti, lietojot to 12 nedēļas ilgi 18 pacientiem ar 1. genotipa CHV infekciju un smagiem nieru darbības traucējumiem, kam nav nepieciešama dialīze, pētīja arī pētījumā 0154. Sākuma stāvoklī diviem pacientiem bija ciroze un vidējais aGFĀ bija 24,9 ml/min (diapazons: 9,0-39,6). NVAR12 rādītāju sasniedza 100% (18/18) pacientu, kas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru.

Pētījums 4063 bija atklāts pētījums, kurā vērtēja sofosbuvīra un ribavīrina fiksētas devas kombināciju 95 pacientiem ar CHV infekciju un TNS, kam nepieciešama dialīze. NVAR rādītāji 8, 12 un 24 nedēļu ledipasvīra/sofosbuvīra ārstēšanas grupām bija attiecīgi 93% (42/45), 100% (31/31) un 79% (15/19). No septiņiem pacientiem, kuri nesasniedza NVAR12, nevienam netika konstatēta virusoloģiskā neveiksme vai recidīvs.

Pētījums 4062 bija atklāts pētījums, kurā vērtēja sofosbuvīra un velpatasvīra fiksētas devas kombināciju 59 pacientiem ar CHV infekciju un TNS, kam nepieciešama dialīze. NVAR rādītājs bija 95% (56/59); trīs pacienti nesasniedza NVAR12, no kuriem viens pacients pabeidza ārstēšanu ar sofosbuvīra un velpatasvīra kombināciju un viņam radās recidīvs.

Pediatriskā populācija

Sofosbuvīra efektivitāte ar CHV inficētiem pacientiem vecumā no 3 gadiem un vecākiem tika izvērtēta 2. fāzes atklātā kliniskajā pētījumā, kurā bija iekļauti 106 2. genotipa (n = 31) vai 3. genotipa (n = 75) pacienti ar hronisku CHV infekciju. Pacienti ar CHV 2. vai 3. genotipa infekciju pētījumā tika ārstēti ar sofosbuvīru kopā ar ribavirīnu attiecīgi 12 vai 24 nedēļas.

Pacienti vecumā no 12 līdz 18 gadiem

Sofosbuvīrs tika izvērtēts 52 ar CHV inficētiem 2. genotipa (n = 13) vai 3. genotipa (n = 39) pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem. Mediānais vecums bija 15 gadi (diapazons: no 12 līdz 17 gadiem); 40% bija sievietes; 90% bija baltās rases, 4% bija melnās rases, un 2% bija aziāti; 4% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 60.4 kg (diapazons: no 29,6 līdz 75,6 kg); 17% bija iepriekš saņēmuši ārstēšanu; 65% sākuma stāvoklī CHV RNS koncentrācija bija lielāka vai vienāda ar 800000 SV/ml; un nevienam pacientam nebija zināmas cirozes. Lielākā daļa pacientu (69%) bija inficējušies vertikālās pārnesei ceļā.

SVR12 biežums kopumā bija 98% (100% [13/13] 2. genotipa pacientiem) un 97% [38/39] 3. genotipa pacientiem. Nevienš pacients nepiedzīvoja virusoloģisko neveiksmi vai recidīvu; viens pacients ar 3. genotipa CHV infekciju sasniedza SVR4, bet neieradās uz SVR12 vizīti.

Pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem

Sofosbuvīrs tika izvērtēts 41 ar CHV inficētiem 2. genotipa (n = 13) vai 3. genotipa (n = 28) pacientam vecumā no 6 līdz 12 gadiem. Mediānais vecums bija 9 gadi (diapazons: no 6 līdz 11 gadiem); 73% bija sievietes; 71% bija baltās rases, un 20% bija aziāti; 15% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 33,7 kg (diapazons: no 15,1 līdz 80,0 kg); 98% nebija iepriekš saņēmuši ārstēšanu; 46% sākuma stāvoklī CHV RNS koncentrācija bija lielāka vai vienāda ar 800000 SV/ml; un nevienam pacientam nebija zināmas cirozes. Lielākā daļa pacientu (98%) bija inficējušies vertikālās pārnesei ceļā.

SVR12 biežums kopumā bija 100% (100% [13/13] 2. genotipa pacientiem) un 100% [28/28] 3. genotipa pacientiem. Nevienš ārstētais pacients nepiedzīvoja virusoloģisko neveiksmi vai recidīvu.

Pacienti vecumā no 3 līdz 6 gadiem

Sofosbuvīrs tika izvērtēts 13 ar CHV inficētiem 2. genotipa (n = 5) vai 3. genotipa (n = 8) pacientiem vecumā no 3 līdz 6 gadiem. Mediānais vecums bija 4 gadi (diapazons: no 3 līdz 5 gadiem); 77% bija sievietes; 69% bija baltās rases, un 8% bija melnās rases, 8% bija aziāti; 8% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; vidējā ķermeņa masa bija 16,8 kg (diapazons: no 13,0 līdz 19,2 kg); 100% nebija iepriekš saņēmuši ārstēšanu; 23% sākuma stāvoklī CHV RNS koncentrācija bija lielāka vai vienāda ar 800000 SV/ml; un nevienam pacientam nebija zināmas cirozes. Lielākā daļa pacientu (85%) bija inficējušies vertikālās pārnesei ceļā.

SVR12 biežums kopumā bija 92% (80% [4/5] 2. genotipa pacientiem) un 100% (8/8) 3. genotipa pacientiem. Nevienš pacients nepiedzīvoja virusoloģisko neveiksmi vai recidīvu; viens pacients ar 2. genotipa CHV priekšlaicīgi izstājās no pētījuma pēc trim dienām neparastās garšas dēļ un neieradās uz novērošanas vizīti 12. nedēļā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles, kas plaši metabolizējas. Aktīvais metabolīts veidojas hepatocītos un nav novērots plazmā. Galvenais (> 90%) metabolīts, GS-331007, ir neaktīvs. Tas veidojas pa ceļiem, kas ir secīgi un paralēli aktīvā metabolīta veidošanās ceļiem.

Uzsūkšanās

Sofosbuvīra un galvenā cirkulējošā metabolīta GS-331007 farmakokinētiskās īpašības ir novērtētas veselām pieaugušām personām un pacientiem ar hronisku C hepatītu. Pēc perorālas lietošanas sofosbuvīrs ātri uzsūcās organismā un maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz pēc ~0,5-2 stundām pēc devas lietošanas neatkarīgi no devas lieluma. Maksimālā GS-331007 koncentrācija plazmā tiek

sasniegta 2 līdz 4 stundas pēc devas lietošanas. Vadoties pēc populācijas farmakokinētiskajiem datiem, pacientiem ar CHV infekcijas 1. līdz 6. genotipu (n = 986), līdzsvara koncentrācijā sofosbuvīra un GS-331007 AUC₀₋₂₄ vērtība bija attiecīgi 1 010 ng•h/ml un 7 200 ng•h/ml. Salīdzinot ar veselām personām (n = 284), sofosbuvīra un GS-331007 AUC₀₋₂₄ vērtība ar CHV inficētiem pacientiem bija attiecīgi par 57% augstāka un 39% zemāka.

Uztura ietekme

Salīdzinot ar būšanu tukšā dūšā, vienreizēju sofosbuvīra devu lietojot kopā ar standartizētu, taukvielām bagātu maltīti, sofosbuvīra uzsūkšanās ātrums palēninājās. Sofosbuvīra uzsūkšanās pakāpe palielinājās aptuveni 1,8 reizes, kam bija neliela ietekme uz maksimālo koncentrāciju. Lietojot kopā ar taukvielām bagātu maltīti, GS-331007 iedarbība nemainījās.

Izkliede

Sofosbuvīrs nav aknās uzņemošo transportvielu, organiskā anjonu transporta polipeptīda (OATP) 1B1 vai 1B3 un organiskās katjonu transportvielas (OCT) 1 substrāts. Lai gan GS-331007 aktīvi izdalās nieru kanāliņos, tas nav nieru transportvielu, tajā skaitā organiskās anjonu transportvielas (OAT) 1 vai 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP vai MATE1, substrāts. Sofosbuvīrs un GS-331007 nav zāļu transportvielu P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 un OCT1 inhibitori. GS-331007 nav OAT1, OCT2 un MATE1 inhibitors.

Aptuveni 85% sofosbuvīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (*ex vivo* dati) un 1 µg/ml līdz 20 µg/ml intervālā zāļu saistīšanās notiek neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. GS-331007 saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir minimāli izteikta. Veselām personām pēc vienreizējas 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvīra devas ¹⁴C-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija aptuveni 0,7.

Biotransformācija

Sofosbuvīrs plaši metabolizējas aknās, veidojot farmakoloģiski aktīvu nukleozīdu analoga trifosfātu GS-461203. Metabolās aktivācijas ceļš ietver secīgu karboksilestera grupas hidrolīzi, ko katalizē cilvēka katēpsīns A (CatA) vai karboksilesterāze 1 (CES1), un fosforamidāta šķelšanu ar histidīna triādes nukleotīdu saistošā proteīna 1 (HINT1) palīdzību, kam seko fosforilēšana, ko nodrošina pirimidīna nukleotīda biosintēzes ceļš. Defosforilēšanas rezultātā veidojas nukleozīdu metabolīts GS-331007, ko nav iespējams efektīvi refosforilēt un kam nepiemīt anti-CHV aktivitāte *in vitro*. Sofosbuvīrs un GS-331007 nav UGT1A1 vai CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6 enzīmu substrāti vai inhibitori.

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [¹⁴C]-sofosbuvīra 400 mg devas sofosbuvīrs un GS-331007 nodrošināja attiecīgi apmēram 4% un > 90% no zāļu saistītā materiāla (pēc molekulasas korigētā sofosbuvīra un tā metabolītu AUC vērtības summa) sistēmiskās iedarbības.

Eliminācija

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [¹⁴C]-sofosbuvīra 400 mg devas vidējā kopējā devas atgūstamība bija lielāka par 92% – aptuveni 80% urīnā, 14% fēcēs un 2,5% izelpotajā gaisā. Lielāko daļu sofosbuvīra devas atgūstamību urīnā veidoja GS-331007 (78%), bet sofosbuvīru atguva 3,5%. Šie dati liecina, ka izdale caur nierēm ir nozīmīgs GS-331007 eliminācijas ceļš, un liela daļa tiek izdalīta aktīvās sekrēcijas veidā. Mediānie terminālie sofosbuvīra un GS 331007 eliminācijas pusperiodi bija attiecīgi 0,4 un 27 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Sofosbuvīra un tā galvenā metabolīta GS-331007 devas linearitāte tika novērtēta veselām personām tukšā dūšā. Devu intervālā no 200 mg līdz 400 mg sofosbuvīra un GS-331007 AUC vērtības bija gandrīz proporcionālas devai.

Farmakokinētika īpašām populācijām

Dzimums un rase

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētisko rādītāju atšķirības dzimuma vai rases dēļ.

Gados vecāki cilvēki

CHV inficētu pacientu populācijas farmakokinētikas dati liecināja, ka analizētajā vecuma intervālā (19 līdz 75 gadi) vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību. Sofosbuvīra klīniskajos pētījumos piedalījās 65 pacienti, kuri bija vecāki par 65 gadiem. Ārstēšanas atbildes reakcija par 65 gadiem vecākiem pacientiem visās ārstēšanas grupās neatšķīrās no jaunāku pacientu rezultātiem.

Nieru darbības traucējumi

Kopsavilkums par dažādu smaguma pakāpju nieru darbības traucējumu (NDT) ietekmi uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru funkciju, kā aprakstīts turpmāk tekstā, ir attēlots 24. tabulā.

24. tabula. Dažādu smaguma pakāpju nieru darbības traucējumu ietekme uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību (AUC) salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību

	CHV negatīvi pacienti					Ar CHV inficēti pacienti	
	Viegli NDT (aGFĀ ≥50 un <80 ml/min/ 1,73 m ²)	Vidēji smagi NDT (aGFĀ ≥30 un <50 ml/min/ 1,73 m ²)	Smagi NDT (aGFĀ <30 ml/ min/ 1,73 m ²)	TNS, kam nepieciešama dialīze		Smagi NDT (aGFĀ <30 ml/ min/ 1,73 m ²)	TNS, kam nepieciešama dialīze
				Deva lietota 1 h pirms dialīzes	Deva lietota 1 h pēc dialīzes		
Sofosbuvīrs	1,6 reizes↑	2,1 reizi↑	2,7 reizes↑	1,3 reizes ↑	1,6 reizes ↑	~2 reizes↑	1,9 reizes ↑
GS-331007	1,6 reizes↑	1,9 reizes↑	5,5 reizes↑	≥10 reizes ↑	≥20 reizes ↑	~7 reizes↑	21 reizi↑

Sofosbuvīra farmakokinētika tika pētīta CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar viegliem (aGFĀ ≥ 50 un < 80 ml/min/1,73 m²), vidēji smagiem (aGFĀ ≥ 30 un < 50 ml/min/1,73 m²) un smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) un pacientiem ar TNS, kam nepieciešama hemodialīze, pēc vienreizējas sofosbuvīra 400 mg devas, salīdzinot ar datiem par pieaugušiem pacientiem ar normālu nieru darbību (aGFĀ > 80 ml/min/1,73 m²). Ar hemodialīzes palīdzību iespējams efektīvi izvadīt (aptuvenais izvades koeficients 53%) no organisma galveno cirkulējošo metabolītu GS-331007. Pēc vienreizējas 400 mg sofosbuvīra devas lietošanas 4 stundu ilgā hemodialīzes seansā izdalīja 18% no lietotās devas.

Sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kas ārstēšanā 24 nedēļas lietoja 200 mg sofosbuvīra ar ribavīrīnu (n=10) vai 400 mg sofosbuvīra ar ribavīrīnu (n=10), vai 12 nedēļas lietoja 90/400 mg ledipasvīra/sofosbuvīra (n=18), atbilda farmakokinētikai, ko konstatēja CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika tika pētīta ledipasvīra/sofosbuvīra un sofosbuvīra/velpatasvīra 2./3. fāzes pētījumos ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze, kas 8, 12 vai 24 nedēļas lietoja ledipasvīru/sofosbuvīru (n=94) vai 12 nedēļas lietoja sofosbuvīru/velpatasvīru (n=59), salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Sofosbuvīra farmakokinētiku pētīja CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc CPT klasifikācijas) pēc 7 sofosbuvīra lietošanas dienām 400 mg devā. Salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu aknu darbību,

sofosbuvīra AUC₀₋₂₄ vērtība personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi par 126% un 143% augstāka, bet GS-331007 AUC₀₋₂₄ vērtība bija augstāka par attiecīgi 18% un 9%. Populācijas farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes ietekmi uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama sofosbuvīra devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Sofosbuvīra un GS-331007 iedarbība pediatrijas pacientiem vecumā no 3 gadiem un vecākiem bija līdzīga tai iedarbībai, ko novēroja pieaugušajiem 2./3. fāzes pētījumos pēc sofosbuvīra ievadīšanas.

Sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika nav noteikta pediatriskajiem pacientiem vecumā līdz 3 gadiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Ir pierādīts, ka efektivitāte, ātras virusoloģiskās atbildes reakcijas veidā, korelē ar sofosbuvīra, kā arī GS-331007 iedarbību. Tomēr nav pierādīts, ka 400 mg terapeitiskajās devās kāda no šīm vienībām būtu uzskatāma par vispārēju efektivitātes (NVAR12) surogātmarķieri.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, lietojot lielas diastereomēru maisījuma devas, attiecībā 1:1, izraisīja nevēlamu ietekmi uz aknām (suņiem), sirdi (žurkām) un kuņģa-zarnu trakta reakcijas (suņiem). Pētījumos ar grauzējiem sofosbuvīra iedarbību nevarēja noteikt, visticamāk saistībā ar augsto esterāzes aktivitāti; tomēr galvenā metabolīta GS-331007 iedarbība, lietojot devu ar nelabvēlīgu ietekmi, 29 reizes (žurkām) un 123 reizes (suņiem) pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra. Hroniskās toksicitātes pētījumos, pie iedarbības, kas 9 reizes (žurkām) un 27 reizes (suņiem) pārsniedza klīnisko iedarbību, ietekme uz aknām vai sirdi netika novērota.

Sofosbuvīrs nebija genotoksisks daudzos *in vitro* un *in vivo* testos, ieskaitot baktēriju mutagenitāti, hromosomu aberāciju ar cilvēka perifērās asins limfocītiem un *in vivo* peļu mikrokodolu testu.

Kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām neliecināja par sofosbuvīra kancerogenitātes potenciālu, lietojot to devās līdz 600 mg/kg/dienā pelēm un 750 mg/kg/dienā žurkām. Šajos pētījumos GS-331007 iedarbība līdz 30 reizēm (pelēm) un 15 reizēm (žurkām) pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra.

Pētījumos ar žurkām sofosbuvīrs neietekmēja žurku embriju un augļa dzīvotspēju vai fertilitāti un pētījumos ar žurkām un trušiem nebija teratogēns. Netika ziņots par sofosbuvīra nelabvēlīgu ietekmi uz žurku pēcnācēju uzvedību, vairošanos vai attīstību. Pētījumos ar trušiem sofosbuvīra iedarbība 9 reizes pārsniedza plānoto klīnisko iedarbību. Pētījumos ar žurkām sofosbuvīra iedarbību nevarēja noteikt, bet iedarbības robeža, pamatojoties uz būtisku metabolītu cilvēkam, 8 līdz 28 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot 400 mg sofosbuvīra.

Grūsnām žurkām un žurkām, kas zīdīja mazuļus, konstatēja sofosbuvīra metabolisma produktu transportu caur placentāro barjeru un izdalīšanos pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Granulu kodoli

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Hidroksipropilceluloze
Koloidālais bezūdens silīcijs
Nātrijs stearilfumarāts

Apvalks

Hipromeloze
Makrogols 400
Aminometakrilāta kopolimērs
Talks
Stearīnskābe
Nātrijs laurilsulfāts
Koloidālais bezūdens silīcijs

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Sovaldi 150 mg un 200 mg granulas iekšķīgai lietošanai tiek piegādātas poliestera/ alumīnija/ polietilēna plēves paciņās, kas ievietotas kartona kastītēs . Katrā kastītē ir 28 paciņas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 16. janvāris

Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2018. gada 17. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UN KASTĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sovaldi 400 mg apvalkotās tabletes
sofosbuvir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sofosbuvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes.
84 (3 pudeles pa 28) apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/894/001 28 apvalkotās tabletes
EU/1/13/894/002 84 (3 pudeles pa 28) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sovaldi 400 mg apvalkotās tabletes [Tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UN KASTĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sovaldi 200 mg apvalkotās tabletes
sofosbuvir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg sofosbuvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/894/003 28 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sovaldi 200 mg apvalkotās tabletes [Tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sovaldi 150 mg apvalkotās granulas paciņā
sofosbuvir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkoto granulu paciņa satur 150 mg sofosbuvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 paciņas kastītē.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/894/004 28 paciņas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sovaldi 150 mg apvalkotās granulas paciņā [Tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅĀ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sovaldi 150 mg apvalkotās granulas paciņā
sofosbuvir
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

GILEAD

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sovaldi 200 mg apvalkotās granulas paciņā
sofosbuvir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkoto granulu paciņa satur 200 mg sofosbuvīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 paciņas kastītē.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/894/005 28 paciņas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sovaldi 200 mg apvalkotās granulas paciņā [Tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅĀ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sovaldi 200 mg apvalkotās granulas paciņā
sofosbuvir
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

GILEAD

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: Informācija lietotājam

Sovaldi 400 mg apvalkotās tabletes

Sovaldi 200 mg apvalkotās tabletes

sofosbuvir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sovaldi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sovaldi lietošanas
3. Kā lietot Sovaldi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sovaldi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ja Sovaldi ir parakstīts Jūsu bērnam, lūdzu, nemiet vērā, ka visa informācija šajā instrukcijā attiecas uz Jūsu bērnu (šajā gadījumā ir domāts „Jūsu bērns”, nevis „Jūs”).

1. Kas ir Sovaldi un kādam nolūkam to lieto

Sovaldi satur aktīvo vielu sofosbuvīru, ko lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem.

C hepatīts ir aknu infekcija, ko izraisa vīruss. Zāles darbojas, samazinot C hepatīta vīrusa daudzumu organismā un laika gaitā asinis atbrīvojot no vīrusa.

Lai ārstētu C hepatītu, Sovaldi vienmēr lieto kopā ar citām zālēm. Atsevišķi tas nedarbojas. To parasti lieto kopā ar:

- Ribavirīnu (pieaugušajiem un bērniem) vai
- Alfa peginterferonu un ribavirīnu (pieaugušajiem)

Ļoti svarīgi ir izlasīt arī citu vienlaicīgi lietoto zāļu lietošanas instrukcijas, kuras lietojat ar Sovaldi. Ja Jums ir jautājumi par Sovaldi lietošanu, lūdzu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Sovaldi lietošanas

Nelietojiet Sovaldi šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret sofosbuvīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **Ja Jūs šobrīd lietojat šādas zāles:**
 - **rifampicīnu** (antibiotisks līdzeklis, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
 - **asinszāli** (augu valsts preparāts, ko izmanto depresijas ārstēšanai);
 - **karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai).

→Ja tas attiecas uz Jums, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai ārstētu C hepatītu, Sovaldi vienmēr lieto kopā ar citām zālēm (skatīt 1. punktu iepriekš). Pirms Sovaldi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- pašlaik lietojat vai pēdējo pāris mēnešu laikā neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai esat lietojis amiodaronu, jo tas var izraisīt dzīvībai bīstamu sirdsdarbības palēnināšanos. Ja esat lietojis šīs zāles, ārsts var izvēlēties citus ārstēšanas veidus. Ja nepieciešama ārstēšana ar Sovaldi, Jums var būt nepieciešama papildu sirds uzraudzība;
- jums ir citas aknu slimības, neskaitot C hepatītu, piem., ja Jums paredzēta aknu transplantācija;
- Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi B hepatīta vīrusinfekcija, jo šajā gadījumā ārsts, iespējams, Jūs vēlēšies novērot stingrāk;
- Jums ir cukura diabēts. Uzsākot ārstēšanu ar Sovaldi, var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt glikozes līmeni asinīs un/vai pielāgot pret diabēta zāļu lietošanu. Dažiem cukura diabēta pacientiem, uzsākot ārstēšanu ar tādām zālēm kā Sovaldi, tika novērots pazemināts cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja šobrīd lietojat vai pēdējo mēnešu laikā esat lietojis jebkādas zāles sirds slimību ārstēšanai un ārstēšanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- lēna vai neregulāra sirdsdarbība vai sirds ritma traucējumi;
- elpas trūkums vai jau esošā elpas trūkuma pasliktināšanās;
- sāpes krūtīs;
- apreibums;
- sirdsklauves;
- drīza ģīboņa sajūta vai ģībonis.

Asins analīzes

Ārsts veiks Jums asins analīzes pirms un pēc Sovaldi ārstēšanas kursa, kā arī tā laikā. Tas nepieciešams tāpēc, lai ārsts:

- izlemtu, kādas citas zāles Jums jālieto kopā ar Sovaldi un cik ilgi;
- apstiprinātu ārstēšanas efektivitāti un atbrīvošanos no C hepatīta vīrusa.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 3 gadiem. Sovaldi lietošana bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem, līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Sovaldi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Varfarīns un citas līdzīgas zāles, ko sauc par K vitamīna antagonistiem, kuras tiek lietotas asins sašķidrināšanai. Ārstam var būt nepieciešams veikt biežāk asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi var sarecēt Jūsu asinis.

Saņemot zāles C hepatīta ārstēšanai, iespējama ietekme uz Jūsu aknu funkciju, kas savukārt var ietekmēt citu zāļu iedarbību (piemēram, zāles imūnsistēmas nomākšanai utt.). Uzsākot ārstēšanu ar Sovaldi, ārsts var rūpīgi uzraudzīt citu Jūsu lietoto zāļu iedarbību un veikt to pielāgošanu.

Pastāstiet ārstam par Sovaldi lietošanu, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:

- okskarbazepīnu (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);
- modafinilu (zāles, ko lieto cilvēkiem ar narkolepsiju, lai palīdzētu viņiem palikt nomodā);
- rifapentīnu (zāles, ko lieto infekciju, tostarp tuberkulozes, ārstēšanai).

Šīs zāles var pavājināt Sovaldi darbību.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- amiodarons, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai.

Neskaidrību gadījumā par to, kādas zāles var lietot kopā ar Sovaldi, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un kontracepcija

Jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, jo Sovaldi lieto kopā ar ribavirīnu. Ir ļoti svarīgi ļoti rūpīgi izlasīt punktu „Grūtniecība” ribavirīna lietošanas instrukcijā. Ribavirīns var ļoti kaitēt nedzimušajam bērnam. Tāpēc jāievēro īpaši piesardzības pasākumi dzimumdzīves laikā.

- Sovaldi bieži lieto kopā ar ribavirīnu. Ribavirīns var kaitēt nedzimušajam bērnam. Tāpēc ir ļoti svarīgi, lai Jums (vai Jūsu partnerei) ārstēšanas laikā **neiestātos grūtniecība**.
- Jums vai Jūsu partnerim **ārstēšanas laikā un arī pēc tās** jāizmanto efektīva dzimstības kontroles metode. Ir ļoti svarīgi ļoti rūpīgi izlasīt punktu „Grūtniecība” ribavirīna lietošanas instrukcijā. Palūdziet, lai ārsts Jums iesaka piemērotu efektīvu kontracepcijas metodi.
- Ja Jums vai Jūsu partnerei iestājas grūtniecība Sovaldi lietošanas laikā vai turpmāko mēnešu laikā, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Sovaldi lietošanas laikā. Nav zināms, vai sofosbuvīrs – Sovaldi aktīvā viela, izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot Sovaldi kopā ar citām zālēm C hepatīta infekcijas ārstēšanai, pacienti ziņoja par nogurumu, reiboni, neskaidru redzi un koncentrēšanās grūtībām. Ja pēc Sovaldi lietošanas jūtat nogurumu, reiboni, ir neskaidra redze vai pavājināta modrība, Jums nevajadzētu veikt tādas darbības kā vadīt automašīnu, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus.

Sovaldi satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Sovaldi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Sovaldi jālieto atbilstoši ārsta ieteikumiem. Ieteicamā Sovaldi deva **pieaugušajiem** ir **viena tablete (400 mg) vienu reizi dienā** kopā ar uzturu. Ārsts Jums pastāstīs, cik ilgi Jums jālieto Sovaldi.

Ieteicamā Sovaldi deva **bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem tiek noteikta pēc ķermeņa masas. Lietojiet Sovaldi kopā ar uzturu atbilstoši ārsta ieteikumiem.**

Norijiet tableti(-es) veselu(-as). Nekošļājiat, nesmalciniet un nesadaliet tableti, jo tai ir ļoti rūgta garša. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir grūtības norīt tabletes.

Sovaldi vienmēr jālieto kombinācijā ar citām zālēm, kuras izmanto C hepatīta ārstēšanai atbilstoši ārsta norādījumiem.

Ja Jums rodas vemšana **2 stundu laikā** pēc Sovaldi lietošanas, ieņemiet vēl vienu devu. Ja vemšana rodas **vēlāk nekā 2 stundas** pēc Sovaldi lietošanas, nākamā deva jālieto ierastajā laikā.

Nieru darbības traucējumi

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai Jums tiek veikta dialīze.

Ja esat lietojis Sovaldi vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis vairāk par ieteicamo devu, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu vai jādodas uz tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, lai saņemtu konsultāciju. Ņemiet līdzi tablešu pudeli, lai varētu pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Sovaldi

Ir svarīgi neizlaist šo zāļu devu.

Ja Jūs izlaižat devu:

- **un pamanāt to 18 stundu laikā** kopš brīža, kad parasti lietojat Sovaldi, lietojiet devu, cik drīz vien iespējams. Nākamo devu lietojiet ierastajā laikā.
- **un pamanāt to vairāk nekā pēc 18 stundām** kopš brīža, kad parasti lietojat Sovaldi, nogaidiet un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu (divas devas ar nelielu laika atstarpi).

Nepārtrauciet lietot Sovaldi

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja vien ārsts nav devis šādus norādījumus. Ir ļoti svarīgi saņemt pilnu ārstēšanas kursu, lai zāles efektīvi iedarbotos pret C hepatīta vīrusa infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot Sovaldi kopā ar amiodaronu (zāles, ko lieto sirds slimību ārstēšanai), Jums var parādīties viena vai vairākas tālāk minētās blakusparādības:

- lēna vai neregulāra sirdsdarbība vai sirds ritma traucējumi;
- elpas trūkums vai jau esoša elpas trūkuma pasliktināšanās.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja terapijas laikā pamanāt jebkuru no iepriekš norādītajām blakusparādībām.

Lietojot Sovaldi kopā ar ribavirīnu vai abiem – alfa peginterferonu un ribavirīnu, iespējamās viena vai vairākas no turpmāk minētajām blakusparādībām:

Ļoti biežas blakusparādības

(var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- drudzis, drebuļi, gripai līdzīgi simptomi;
- caureja, slikta dūša, vemšana;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- nogurums un aizkaitināmība;
- galvassāpes;
- izsitumi, ādas nieze;
- ēstgribas zudums, ēstgribas samazināšanās;
- reibonis;
- sāpes muskuļos, sāpes locītavās;
- elpas trūkums, klepus.

Iespējamās pārmaiņas asins analīzē:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija); iespējamās pazīmes ir nogurums, galvassāpes, elpas trūkums pie slodzes;
- samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija); iespējamās pazīmes ir neparasti biežas infekcijas, kas izpaužas ar drudzi un drebuļiem, sāpēm kaklā vai čūliņu veidošanos mutē;
- samazināts trombocītu skaits;

- aknu funkcijas pārmaiņas (kā to parāda paaugstināts vielas, ko sauc par bilirubīnu, līmenis asinīs).

Biežas blakusparādības

(var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- garastāvokļa pārmaiņas, nomāktība, trauksme un nemiers;
- neskaidra redze;
- izteiktas galvassāpes (migrēna), atmiņas zudums, grūtības koncentrēties;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- elpas trūkums pie slodzes;
- nepatīkama sajūta vēderā, aizcietējumi, sausums mutē, gremošanas traucējumi, kuņģa skābes atvilkis;
- matu izkrišana un plānāki mati;
- sausa āda;
- sāpes mugurā, muskuļu spazmas;
- sāpes krūtīs, vājums;
- saaukstēšanās (nazofaringīts).

Tālāk minētas citas blakusparādības, ko var novērot ārstēšanas ar sofosbuvīru laikā:

Tālāk minēto blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- plaši smagi izsitumi ar ādas lobīšanos, kas var būt kopā ar drudzi, gripai līdzīgiem simptomiem, pūšļiem mutē, acīs un/vai dzimumorgānos (Stīvensa–Džonsona sindroms).

→Ja kāda no šīm blakusparādībām izpaužas smagi, pastāstiet to ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sovaldi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs neietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sovaldi satur

- **Aktīvā viela ir** sofosbuvīrs. Katra apvalkotā tablete satur 400 mg vai 200 mg sofosbuvīra.
- **Citas sastāvdaļas ir**
Tabletes kodols:
mannīts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Apvalks:

Polivinilspirts, titāna dioksīds, makrogols 3350, talks, dzeltenais dzelzs oksīds.

Sovaldi ārējais izskats un iepakojums

Sovaldi 400 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, kapsulas formas tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „7977” otrā pusē. Tablete ir aptuveni 20 mm gara un 9 mm plata.

Sovaldi 200 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „200” otrā pusē. Tablete ir aptuveni 15 mm gara un 8 mm plata.

Katra Sovaldi 400 mg apvalkoto tablešu pudele satur silīcija dioksīda granulu desikantu (žāvēšanas līdzeklis), kas jāuzglabā pudelē, lai pasargātu tabletes. Silīcija dioksīda granulas atrodas atsevišķā paciņā vai tvertnē, un to nedrīkst norīt.

Pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- kastītes, kas satur 1 pudeli ar 28 apvalkotajām tabletēm
- un tikai 400 mg tabletēm kastītes ar 84 (3 pudeles pa 28) apvalkotajām tabletēm

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Sovaldi 150 mg apvalkotās granulas paciņā

Sovaldi 200 mg apvalkotās granulas paciņā

sofosbuvir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sovaldi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sovaldi lietošanas
3. Kā lietot Sovaldi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sovaldi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ja Sovaldi ir parakstīts Jūsu bērnam, lūdzu, nemiet vērā, ka visa informācija šajā instrukcijā attiecas uz Jūsu bērnu (šajā gadījumā ir domāts „Jūsu bērns”, nevis „Jūs”).

1. Kas ir Sovaldi un kādam nolūkam to lieto

Sovaldi granulas satur aktīvo vielu sofosbuvīru, ko granulētā veidā lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai **pieaugušajiem un bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem.**

C hepatīts ir aknu infekcija, ko izraisa vīruss. Zāles darbojas, samazinot C hepatīta vīrusa daudzumu organismā un laika gaitā asinis atbrīvojot no vīrusa.

Lai ārstētu C hepatītu, Sovaldi vienmēr lieto kopā ar citām zālēm. Atsevišķi tas nedarbojas. To parasti lieto kopā ar:

- Ribavirīnu (pieaugušajiem un bērniem) vai
- Alfa peginterferonu un ribavirīnu (pieaugušajiem)

Ļoti svarīgi ir izlasīt arī citu lietoto zāļu lietošanas instrukcijas, kuras lietojat ar Sovaldi. Ja Jums ir jautājumi par lietotajām zālēm, lūdzu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Sovaldi lietošanas

Nelietojiet Sovaldi šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sofosbuvīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **Ja Jūs šobrīd lietojat šādas zāles:**
 - **Rifampicīnu** (antibiotisks līdzeklis, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
 - **Asinszāli** (augu valsts preparāts, ko izmanto depresijas ārstēšanai);
 - **Karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai).

→ Ja tas attiecas uz Jums, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai ārstētu C hepatītu, Sovaldi vienmēr lieto kopā ar citām zālēm (skatīt 1. punktu iepriekš). Pirms Sovaldi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jūs pašlaik lietojat vai pēdējo pāris mēnešu laikā neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai esat lietojis amiodaronu, jo tas var izraisīt dzīvībai bīstamu sirdsdarbības palēnināšanos. Ja esat lietojis šīs zāles, ārsts var izvēlēties citus ārstēšanas veidus. Ja nepieciešama ārstēšana ar Sovaldi, Jums var būt nepieciešama papildu sirds uzraudzība;
- Jums ir citas aknu slimības, neskaitot C hepatītu, piem., ja Jums paredzēta aknu transplantācija;
- Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi B hepatīta vīrusinfekcija, jo šajā gadījumā ārsts, iespējams, Jūs vēlēsies novērot stingrāk;
- Jums ir cukura diabēts. Uzsākot ārstēšanu ar Sovaldi, var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt glikozes līmeni asinīs un/vai pielāgot pret diabēta zāļu lietošanu. Dažiem cukura diabēta pacientiem, uzsākot ārstēšanu ar tādām zālēm kā Sovaldi, tika novērots pazemināts cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja šobrīd lietojat vai pēdējo mēnešu laikā esat lietojis jebkādas zāles sirds slimību ārstēšanai un ārstēšanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- lēna vai neregulāra sirdsdarbība vai sirds ritma traucējumi;
- elpas trūkums vai jau esošā elpas trūkuma pasliktināšanās;
- sāpes krūtīs;
- apreibums;
- sirdsklauves;
- drīza ģīboņa sajūta vai ģībonis.

Asins analīzes

Ārsts veiks Jums asins analīzes pirms un pēc Sovaldi ārstēšanas kursa, kā arī tā laikā. Tas nepieciešams tāpēc, lai ārsts:

- izlemtu, kādas citas zāles Jums jālieto kopā ar Sovaldi un cik ilgi;
- apstiprinātu ārstēšanas efektivitāti un atbrīvošanos no C hepatīta vīrusa.

Bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 3 gadiem. Sovaldi lietošana bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem, līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Sovaldi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Varfarīns un citas līdzīgas zāles, ko sauc par K vitamīna antagonistiem un ko lieto asins sašķidrināšanai. Ārstam var būt nepieciešams veikt biežāk asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi sarecē asinis.

No C hepatīta ārstēšanas var mainīties Jūsu aknu darbība un var tikt ietekmēta citu zāļu iedarbība (piem., zāļu, kas veicina Jūsu imūnsistēmu, u.c.). Ārstam var būt nepieciešams rūpīgi novērot šīs citas zāles, kuras lietojiet un, pēc Sovaldi lietošanas uzsākšanas, pielāgot to devu.

Pastāstiet ārstam par Sovaldi lietošanu, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:

- okskarbazepīnu (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);
- modafinilu (zāles, ko lieto cilvēkiem ar narkolepsiju, lai palīdzētu palikt nomodā);
- rifapentīnu (zāles, ko lieto infekciju, tostarp tuberkulozes, ārstēšanai).

Šīs zāles var pavājināt Sovaldi darbību.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- amiodarons, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai.

Neskaidrību gadījumā par to, kādas zāles var lietot kopā ar Sovaldi, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un kontracepcija

Jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, jo Sovaldi lieto kopā ar ribavirīnu. Ir ļoti svarīgi ļoti rūpīgi izlasīt punktu „Grūtniecība” ribavirīna lietošanas instrukcijā. Ribavirīns var ļoti kaitēt nedzimušajam bērnam. Tāpēc, ja pastāv grūtniecības iestāšanās iespēja, jāievēro īpaši piesardzības pasākumi dzimumdzīves laikā.

- Sovaldi bieži lieto kopā ar ribavirīnu. Ribavirīns var kaitēt nedzimušajam bērnam. Tāpēc ir ļoti svarīgi, lai Jums (vai Jūsu partnerei) ārstēšanas laikā **neiestātos grūtniecība**.
- Jums vai Jūsu partnerim **ārstēšanas laikā un arī pēc tās** jāizmanto efektīva dzimstības kontroles metode. Ir ļoti svarīgi ļoti rūpīgi izlasīt punktu „Grūtniecība” ribavirīna lietošanas instrukcijā. Palūdziet, lai ārsts Jums iesaka piemērotu efektīvu kontracepcijas metodi.
- Ja Jums vai Jūsu partnerei iestājas grūtniecība Sovaldi lietošanas laikā vai turpmāko mēnešu laikā, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Sovaldi lietošanas laikā. Nav zināms, vai sofosbuvīrs – Sovaldi aktīvā viela, izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot Sovaldi kopā ar citām zālēm C hepatīta infekcijas ārstēšanai, pacienti ziņoja par nogurumu, reiboni, neskaidru redzi un koncentrēšanās grūtībām. Ja pēc Sovaldi lietošanas jūtat nogurumu, reiboni, ir neskaidra redze vai pavājināta modrība, Jums nevajadzētu veikt tādas darbības kā vadīt automašīnu, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus.

Sovaldi granulas satur laktozi

- **Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.**

Sovaldi granulas satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Sovaldi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Sovaldi jālieto atbilstoši ārsta ieteikumiem. Ārsts Jums pastāstīs, cik ilgi jālieto Sovaldi un cik paciņas jālieto.

Ieteicamā deva ir **viss paciņas(-u) saturs**, kas lieto īsi pirms ēšanas, uzreiz pēc ēšanas vai kopā ar ēdienu **reizi dienā**.

Lai Sovaldi granulas iekšķīgai lietošanai būtu vieglāk norīt, var lietot pārtiku vai ūdeni, kā aprakstīts turpmāk. Sovaldi var norīt arī bez ēdiena vai ūdens.

Sovaldi vienmēr jālieto kombinācijā ar citām zālēm, kuras izmanto C hepatīta ārstēšanai atbilstoši ārsta norādījumiem.

Sovaldi granulu lietošana ar pārtiku, lai atvieglotu norīšanu

1. Turiet paciņu ar griešanas līniju augšpusē
2. Viegli sakratiet paciņu, lai saturs nosēstos
3. Atplēsiet vai ar šķērēm atgrieziet paciņu pa griešanas līniju

4. Uzmanīgi uzberiet visu paciņas saturu uz vienas vai divām karotēm neskāba, mīksta ēdiena, piemēram, šokolādes sīrupa, kartupeļu biezeņa vai saldējuma istabas temperatūrā vai zem tās
5. Raugieties, lai paciņā nepaliktu granulas
6. Apēdiet visas granulas 30 minūšu laikā, viegli samaisot ar ēdienu
7. Norijiet ēdiena un granulu maisījumu bez sakošļāšanas, lai izvairītos no rūgtās garšas. Raugieties, lai tiktu apēsts viss ēdiens.

Sovaldi granulu lietošana bez ēdiena vai ūdens vai ar ūdeni, lai atvieglotu norīšanu

1. Turiet paciņu ar griešanas līniju augšpusē
2. Viegli sakratiet paciņu, lai saturs nosēstos
3. Atplēsiet vai ar šķērēm atgrieziet paciņu pa griešanas līniju
4. Granulas var ieņemt tieši mutē un norīt nesakošļājot, lai izvairītos no rūgtās garšas, vai arī uzdzerot neskābu šķidrumu, piemēram, ūdeni, vai bez tā. Nelietojiet augļu sulas, piemēram, ābolu, dzērveņu, vīnogu, apelsīna un ananāsu sulas, jo tās ir skābas un tās nedrīkst lietot.
5. Raugieties, lai paciņā nepaliktu granulas
6. Norijiet visas granulas.

Ja Jums rodas vemšana **2 stundu laikā** pēc Sovaldi lietošanas, ieņemiet vēl vienu paciņu. Ja vemšana rodas **vēlāk nekā 2 stundas** pēc Sovaldi lietošanas, nākamā deva jālieto ierastajā laikā.

Nieru darbības traucējumi

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai Jums tiek veikta dialīze.

Ja esat lietojis Sovaldi vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat pārsniedzis ieteicamo devu, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu vai jādodas uz tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, lai saņemtu konsultāciju. Nemiet līdzi paciņu kastīti, lai varētu pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Sovaldi

Ir svarīgi neizlaist šo zāļu devu.

Ja Jūs izlaižat devu:

- **un pamanāt to 18 stundu laikā** kopš brīža, kad parasti lietojat Sovaldi, lietojiet devu, cik drīz vien iespējams. Nākamo devu lietojiet ierastajā laikā.
- **un pamanāt to vairāk nekā pēc 18 stundām** kopš brīža, kad parasti lietojat Sovaldi, nogaidiet un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu (divas devas ar nelielu laika atstarpi).

Nepārtrauciet lietot Sovaldi

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja vien ārsts nav devis šādus norādījumus. Ir ļoti svarīgi saņemt pilnu ārstēšanas kursu, lai zāles efektīvi iedarbotos pret C hepatīta vīrusa infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot Sovaldi kopā ar amiodaronu (zāles, ko lieto sirds slimību ārstēšanai), Jums var parādīties viena vai vairākas tālāk minētās blakusparādības:

- lēna vai neregulāra sirdsdarbība vai sirds ritma traucējumi;
- elpas trūkums vai šobrīd esoša elpas trūkuma pasliktināšanās;

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja terapijas laikā pamanāt jebkuru no iepriekš norādītajām blakusparādībām.

Lietojot Sovaldi kopā ar ribavīrīnu vai abiem – alfa peginterferonu un ribavīrīnu, iespējamas viena vai vairākas no turpmāk minētajām blakusparādībām:

Ļoti biežas blakusparādības

(var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- drudzis, drebuļi, gripai līdzīgi simptomi;
- caureja, slikta dūša, vemšana;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- nogurums un aizkaitināmība;
- galvassāpes;
- izsitumi, ādas nieze;
- ēstgribas zudums, ēstgribas samazināšanās;
- reibonis;
- sāpes muskuļos, sāpes locītavās;
- elpas trūkums, klepus.

Iespējamās pārmaiņas asins analīzē:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija); iespējamās pazīmes ir nogurums, galvassāpes, elpas trūkums pie slodzes;
- samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija); iespējamās pazīmes ir neparasti biežas infekcijas, kas izpaužas ar drudzi un drebuļiem, sāpēm kaklā vai čūliņu veidošanos mutē;
- samazināts trombocītu skaits;
- aknu funkcijas pārmaiņas (kā to parāda paaugstināts vielas, ko sauc par bilirubīnu, līmenis asinīs).

Biežas blakusparādības

(var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- garastāvokļa pārmaiņas, nomāktība, trauksme un nemiers;
- neskaidra redze;
- izteiktas galvassāpes (migrēna), atmiņas zudums, grūtības koncentrēties;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- elpas trūkums pie slodzes;
- nepatīkama sajūta vēderā, aizcietējumi, sausums mutē, gremošanas traucējumi, kuņģa skābes atvilkis;
- matu izkrišana un plānāki mati;
- sausa āda;
- sāpes mugurā, muskuļu spazmas;
- sāpes krūtīs, vājums;
- saaukstēšanās (nazofaringīts).

Tālāk minētas citas blakusparādības, ko var novērot ārstēšanas ar sofosbuvīru laikā:

Tālāk minēto blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- plaši smagi izsitumi ar ādas lobīšanos, kas var būt kopā ar drudzi, gripai līdzīgiem simptomiem, pūšļiem mutē, acīs un/vai dzimumorgānos (Stīvensa–Džonsona sindroms).

→Ja kāda no šīm blakusparādībām izpaužas smagi, pastāstiet to ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sovaldi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz paciņas un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sovaldi satur

Aktīvā viela ir sofosbuvīrs.

- **Sovaldi 150 mg apvalkoto granulu paciņa** satur 150 mg sofosbuvīra.
- **Sovaldi 200 mg apvalkoto granulu paciņa** satur 200 mg sofosbuvīra.
- **Citas sastāvdaļas ir** laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs, hidroksipropilceluloze, koloidāls bezūdens silīcijs, nātrijs stearilfumarāts, hipromeloze, makrogols 400, aminometakrilāta kopolimērs, talks, stearīnskābe, nātrijs laurilsulfāts.

Sovaldi ārējais izskats un iepakojums

Granulas ir baltas vai pelēkbaltas un atrodas paciņā.

Pieejams šāds iepakojuma lielums:

- kastīte ar 28 paciņām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

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) 214 825 999

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

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 22262 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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>