

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sovaldi 400 mg filmsko obložene tablete

Sovaldi 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sovaldi 400 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja.

Sovaldi 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg sofosbuvirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Sovaldi 400 mg filmsko obložene tablete

Rumene filmsko obložene tablete v obliki kapsule z merami približno 20 mm x 9 mm, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni in »7977« na drugi strani.

Sovaldi 200 mg filmsko obložene tablete

Rumene filmsko obložene tablete ovalne oblike z merami približno 15 mm x 8 mm, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni in »200« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sovaldi je indicirano v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (CHC-chronic hepatitis C) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Za aktivnost, specifično za genotip virusa hepatitisa C (HCV), glejte poglavji 4.4 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Sovaldi mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v obravnavi bolnikov s CHC.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Sovaldi pri odraslih je ena 400-miligramska tableta peroralno enkrat na dan s hrano (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Sovaldi pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, temelji na telesni masi (kot je podrobno navedeno v preglednici 2). Zdravilo Sovaldi se mora jemati s hrano (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Sovaldi peroralna zrnca je na voljo za zdravljenje kronične okužbe s HCV pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, ki težko pogoltnejo filmsko obložene tablete. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Sovaldi 150 mg ali 200 mg zrnca.

Zdravilo Sovaldi je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili. Monoterapija z zdravilom Sovaldi se ne priporoča (glejte poglavje 5.1). Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravila, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Sovaldi. Priporočeno(a) zdravilo(a), ki se daje(jo) sočasno in trajanje zdravljenja s kombinirano terapijo z zdravilom Sovaldi so razvidni iz preglednice 1.

Preglednica 1: Priporočeno(a) zdravilo(a), ki se daje(jo) sočasno, in trajanje zdravljenja za odrasle in pediatrične bolnike, zdravljene s kombinirano terapijo z zdravilom Sovaldi

Populacija bolnikov*	Zdravljenje	Trajanje
Odrasli bolniki s CHC genotipa 1, 4, 5 ali 6	Zdravilo Sovaldi + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 tednov ^{a, b}
	Zdravilo Sovaldi + ribavirin ^c	24 tednov
	Uporablja se samo za bolnike, ki za zdravljenje s peginterferonom alfa niso primerni ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 4.4)	
Odrasli in pediatrični bolniki, stari 3 leta in več, s CHC genotipa 2	Zdravilo Sovaldi ^d + ribavirin ^{c, e}	12 tednov ^b
Odrasli bolniki s CHC genotipa 3	Zdravilo Sovaldi + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 tednov ^b
	Zdravilo Sovaldi + ribavirin ^c	24 tednov
Pediatrični bolniki, stari 3 leta in več, s CHC genotipa 3	Zdravilo Sovaldi ^d + ribavirin ^c	24 tednov
Odrasli bolniki s CHC, ki čakajo na presaditev jeter	Zdravilo Sovaldi + ribavirin ^c	Do presaditve jeter ^f

* Vključno z bolniki, ki imajo sočasno okužbo z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

- Za predhodno zdravljene bolnike z okužbo s HCV genotipa 1 ni podatkov za kombinacijo zdravila Sovaldi, ribavirina in peginterferona alfa (glejte poglavje 4.4).
- Razmisliti je treba o možnem podaljšanju trajanja zdravljenja na več kot 12 tednov, vse do 24 tednov; zlasti za tiste podskupine, ki imajo enega ali več dejavnikov, v preteklosti povezanih z nižjo stopnjo odziva na zdravljenja na podlagi interferona (npr. napredovala fibroza/ciroza, visoke koncentracije virusov ob izhodišču, črna rasa, genotip ne-CC IL28B, predhodni ničelni odziv na zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom).
- Odrasli: odmerek ribavirina temelji na podlagi telesne mase ($< 75 \text{ kg} = 1.000 \text{ mg}$ in $\geq 75 \text{ kg} = 1.200 \text{ mg}$) in se daje peroralno v dveh razdeljenih odmerkih s hrano.
- Za priporočila za odmerjanje zdravila Sovaldi na podlagi telesne mase pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, glejte preglednico 2.
- Za priporočila za odmerjanje ribavirina na podlagi telesne mase pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, glejte preglednico 3.
- Glejte posebne populacije bolnikov – bolniki, ki čakajo na presaditev jeter – spodaj.

Preglednica 2: Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, ki uporabljajo zdravilo Sovaldi tablete*

Telesna masa (kg)	Odmerjanje zdravila Sovaldi tablete	Dnevni odmerek sofosbuvirja
≥ 35	ena 400-mg tableta enkrat na dan ali dve 200-mg tableti enkrat na dan	400 mg/dan
17 do < 35	ena 200-mg tableta enkrat na dan	200 mg/dan

* Zdravilo Sovaldi je na voljo tudi v obliki zrnca za uporabo pri pediatričnih bolnikih s CHC, starih 3 leta in več (glejte poglavje 5.1). Bolnikom, ki tehtajo $< 17 \text{ kg}$, se jemanje tablet ne priporoča. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za Sovaldi 150 mg ali 200 mg zrnca.

Pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, se priporoča naslednje odmerjanje ribavirina, pri čemer se ribavirin razdeli v dva odmerka na dan in daje s hrano:

Preglednica 3: Smernice za odmerjanje ribavirina, če se daje v kombinaciji z zdravilom Sovaldi pediatričnim bolnikom, okuženim s HCV, starim 3 leta in več

Telesna masa v kg	Odmerek RBV na dan*
< 47	15 mg/kg/dan
47–49	600 mg/dan
50–65	800 mg/dan
66–80	1.000 mg/dan
> 81	1.200 mg/dan

* Dnevni odmerek ribavirina temelji na telesni masi in se daje peroralno s hrano, razdeljen na dva odmerka.

Za sočasno dajanje z drugimi zdravili proti HCV z direktnim delovanjem na viruse glejte poglavje 4.4.

Prilagajanje odmerka pri odraslih

Zmanjšanje odmerka zdravila Sovaldi se ne priporoča.

Če se sofosbuvir uporablja v kombinaciji s peginterferonom alfa in ima bolnik resne neželene učinke, ki so morebiti povezani s tem zdravilom, je treba odmerek peginterferona alfa zmanjšati ali ukiniti. Za dodatne informacije o zmanjšanju in/ali ukinitvi odmerka peginterferona alfa glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za peginterferon alfa.

Če ima bolnik resen neželeni učinek, ki je lahko povezan z ribavirinom, je treba odmerek ribavirina prilagoditi ali ukiniti, kot je ustrezno, dokler neželeni učinek ne izzveni ali se njegova resnost ne zmanjša. V preglednici 4 so navedene smernice za prilagajanje in ukinitvev odmerka na podlagi bolnikovih koncentracij hemoglobina in srčnega statusa.

Preglednica 4: Smernice za prilagajanje odmerka ribavirina pri sočasnem dajanju z zdravilom Sovaldi pri odraslih

Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte odmerek ribavirina na 600 mg/dan, če:	Ukinite ribavirin, če:
Hemoglobin pri bolnikih brez bolezni srca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin pri bolnikih s stabilno boleznijo srca v anamnezi	zmanjšanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl v 4-tedenskem obdobju zdravljenja	< 12 g/dl kljub 4-tedenski uporabi zmanjšanega odmerka

Če je bila uporaba ribavirina prekinjena zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti ali klinične manifestacije, se lahko znova poskusi dajanje ribavirina v odmerku 600 mg na dan, nato pa se odmerek poveča na 800 mg na dan, vendar pa se povečanje odmerka ribavirina na prvotno določen odmerek ne priporoča (1.000 mg do 1.200 mg na dan).

Prilagajanje odmerka pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več

Zmanjšanje odmerka zdravila Sovaldi se ne priporoča.

Pri bolniku, ki ima resen neželeni učinek, ki je lahko povezan z ribavirinom, je treba odmerek ribavirina prilagoditi ali ukiniti, kot je ustrezno, dokler neželeni učinek ne izzveni ali se njegova resnost ne zmanjša. Za smernice glede prilagajanja odmerka ali ukinitvev glejte navodila za predpisovanje ribavirina.

Ukinitvev odmerjanja

Ob trajni ukinitvi drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Sovaldi, je treba ukiniti tudi uporabo zdravila Sovaldi (glejte poglavje 4.4).

Bruhanje in izpušчени odmerki

Bolnikom je treba naročiti, naj vzamejo dodaten odmerek, če bruhamo v 2 urah po odmerjanju. Če se bruhanje pojavi več kot 2 uri po odmerjanju, dodaten odmerek ni potreben. Ta priporočila temeljijo na kinetiki absorpcije sofosbuvirja in GS-331007, ki kaže, da se večina odmerka absorbira v roku 2 ur po odmerjanju.

Če bolnik izpusti odmerek in je preteklo manj kot 18 ur od običajnega časa za jemanje zdravila, bolniku naročite, naj odmerek vzame takoj, ko je mogoče, nato pa naj naslednji odmerek vzame ob običajnem času. Če je preteklo več kot 18 ur, bolniku naročite, naj počaka in vzame naslednji odmerek ob običajnem času. Bolniku je treba naročiti, naj ne vzame dvojnega odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka zdravila Sovaldi ni treba prilagajati.

Podatki o varnosti so omejeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena stopnja glomerularne filtracije [eGFR-estimated glomerular filtration rate] < 30 ml/min/1,73 m²) in pri bolnikih z boleznijo ledvic v končni fazi (ESRD-end stage renal disease), zaradi katere je potrebna hemodializa. Zdravilo Sovaldi se lahko pri teh bolnikih uporablja brez prilagajanja odmerka, ko druge ustrezne možnosti zdravljenja niso na voljo (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro (stopnja A, B ali C po Child-Pugh-Turcotteu [CPT]) odmerka zdravila Sovaldi ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Varnost in učinkovitost zdravila Sovaldi pri bolnikih z dekompenzirano cirozo nista bili dokazani.

Bolniki, ki čakajo na presaditev jeter

Trajanje uporabe zdravila Sovaldi pri bolnikih, ki čakajo na presaditev jeter, naj se ravna po oceni možnih koristi in tveganj pri posamičnem bolniku (glejte poglavje 5.1).

Odrasli prejemniki presajenih jeter

Pri prejemnikih presajenih jeter se priporoča 24-tedenska uporaba zdravila Sovaldi v kombinaciji z ribavirinom. Pri odraslih se priporoča dajanje začetnega odmerka ribavirina 400 mg peroralno v dveh razdeljenih odmerkih s hrano. Če bolnik začetni odmerek ribavirina dobro prenaša, se lahko odmerek titrira na največ 1.000 do 1.200 mg na dan (1.000 mg za bolnike s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg za bolnike s telesno maso ≥ 75 kg). Če bolnik začetnega odmerka ribavirina ne prenaša dobro, je treba odmerek zmanjšati, kot je klinično indicirano na podlagi ravni hemoglobina (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija starosti < 3 leta

Varnost in učinkovitost zdravila Sovaldi pri otrocih, starih < 3 leta, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Bolnikom je treba naročiti, naj pogoltnejo celo(e) tableto(e). Filmsko obložene(ih) tablet(e) naj ne žvečijo in ne drobijo, saj ima učinkovina grenak okus. Tableta(e) se jemlje(jo) s hrano (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila, ki so močni induktorji P-glikoproteina (P-gp) v črevesju (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin in šentjanževka). Sočasna uporaba bo močno zmanjšala koncentracije sofosbuvirja v plazmi in lahko povzroči izgubo učinkovitosti zdravila Sovaldi (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Dajanje zdravila Sovaldi kot monoterapija se ne priporoča, zato ga je treba predpisati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s hepatitisom C. Ob trajni ukinitvi drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Sovaldi, je treba ukiniti tudi uporabo zdravila Sovaldi (glejte poglavje 4.2). Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno predpisovanje zdravil, preden začnete s terapijo z zdravilom Sovaldi.

Huda bradikardija in srčni blok

Pri uporabi režimov zdravljenja, ki vključujejo sofosbuvir, v kombinaciji z amiodaronom so opazili življenje ogrožajoče primere hude bradikardije in srčnega bloka. Bradikardija se je praviloma pojavila v nekaj urah do nekaj dneh, vendar so opazili tudi primere z daljšim časom do pojava, večinoma do 2 tedna po uvedbi zdravljenja HCV.

Amiodaron se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Sovaldi, uporablja samo, če drugih nadomestnih antiaritmikov ne prenašajo ali če so ti pri njih kontraindicirani.

Kadar se presodi, da je sočasna uporaba amiodarona potrebna, se priporoča skrbno spremljanje delovanja srca hospitaliziranega bolnika v prvih 48 urah po sočasnem dajanju, nato pa je treba vsaj prva 2 tedna zdravljenja pri bolniku zunaj bolnišnice vsak dan spremljati srčni utrip oziroma naj to počne sam.

Zaradi dolge razpolovne dobe amiodarona je treba spremljati delovanje srca, kot je opisano zgoraj, tudi pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje z amiodaronom v zadnjih nekaj mesecih in bodo začeli zdravljenje z zdravilom Sovaldi.

Vse bolnike, ki sočasno prejemajo amiodaron ali so ga pred kratkim prejeli, je treba opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka ter jim svetovati, naj ob pojavu simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Sočasna okužba z virusoma HCV in HBV (virus hepatitisa B)

Med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravili z direktnim delovanjem na viruse so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B (HBV), nekateri primeri so bili smrtni. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja izvesti presejanje za HBV. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in zdraviti po trenutno veljavnih kliničnih smernicah.

Predhodno zdravljeni bolniki z okužbo s HCV genotipa 1, 4, 5 in 6

Zdravila Sovaldi niso preučili v študiji 3. faze pri predhodno že zdravljenih bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1, 4, 5 in 6. Zato optimalno trajanje zdravljenja pri tej populaciji ni bilo določeno (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

Razmisliti je treba o zdravljenju teh bolnikov in morebitnem podaljšanju trajanja zdravljenja s sofosbuvirjem, peginterferonom alfa in ribavirinom na več kot 12 tednov, vse do 24 tednov; zlasti za tiste podskupine, ki imajo enega ali več dejavnikov, v preteklosti povezanih z nižjo stopnjo odziva na zdravljenja na podlagi interferona (napredovala fibroza/ciroza, visoke koncentracije virusov ob izhodišču, črna rasa, genotip ne-CC IL28b).

Zdravljenje bolnikov z okužbo s HCV genotipa 5 ali 6

Klinični podatki, ki bi podprli uporabo zdravila Sovaldi pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 5 in 6, so zelo omejeni (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje brez interferona za okužbo s HCV genotipa 1, 4, 5 in 6

Režimov zdravljenja bolnikov z okužbo s HCV genotipa 1, 4, 5 in 6 brez interferona z zdravilom Sovaldi niso preučili v študijah 3. faze (glejte poglavje 5.1). Optimalni režim in optimalno trajanje zdravljenja nista bila določena. Taki režimi se lahko uporabljajo samo za bolnike, ki zdravljenja z interferonom ne prenašajo ali zanj niso primerni in ki nujno potrebujejo zdravljenje.

Sočasno dajanje z drugimi zdravili proti HCV z direktnim delovanjem na viruse

Zdravilo Sovaldi se sme dajati sočasno z drugimi zdravili z direktnim delovanjem na viruse le, če se na podlagi razpoložljivih podatkov oceni, da je korist zdravljenja večja od tveganj. Podatkov, ki bi podprli sočasno uporabo zdravila Sovaldi s telaprevirjem ali boceprevirjem, ni. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost in sočasna uporaba z ribavirinom

Pri uporabi zdravila Sovaldi v kombinaciji z ribavirinom ali s peginterferonom alfa/ribavirinom, morajo ženske v rodni dobi ali njihovi moški partnerji med zdravljenjem in še v obdobju po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo, kot je priporočeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila za ribavirin. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Uporaba z zmernimi induktori P-gp

Zdravila, ki so zmerni induktori P-gp v črevesju (npr. modafinil, okskarbazepin in rifapentin), lahko zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Sovaldi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba pri sladkornih bolnikih

Pri sladkornih bolnikih se lahko po začetku zdravljenja okužbe s HCV z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom izboljša nadzor nad sladkorjem, kar ima lahko za posledico simptomatsko hipoglikemijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom, je treba zlasti v prvih treh mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. O začetku zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom je treba obvestiti zdravnika, odgovornega za zdravljenje sladkorne bolezni pri zadevnem bolniku.

Ledvična okvara

Podatki o varnosti so omejeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in ESRD, zaradi katere je potrebna hemodializa. Zdravilo Sovaldi se lahko pri teh bolnikih uporablja brez prilagajanja odmerka, ko druge ustrezne možnosti zdravljenja niso na voljo (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2). Pri uporabi zdravila Sovaldi v kombinaciji z ribavirinom ali s peginterferonom alfa/ribavirinom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin za bolnike z očistkom kreatinina (CrCl) $< 50 \text{ ml/min}$ (glejte tudi poglavje 5.2).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sofosbuvir je nukleotidno predzdravilo. Po peroralni uporabi zdravila Sovaldi se sofosbuvir hitro absorbira in obsežno presnovi pri prvem prehodu skozi jetra in črevesje. Hidrolitska cepitev predzdravila v celicah, ki jo katalizirajo encimi, vključno s karboksilesterazo 1, in zaporedni fosforilacijski koraki, ki jih katalizirajo z nukleotidne kinaze, povzročijo nastanek farmakološko aktivnega uridinskega nukleozidnega analoga trifosfata. Prevladujoči neaktivni cirkulirajoči presnovek GS-331007, ki predstavlja več kot 90 % sistemske izpostavljenosti, povezane z zdravilom, nastaja zaporedno in vzporedno z nastajanjem aktivnega presnovka. Izhodiščni sofosbuvir predstavlja približno 4 % sistemske izpostavljenosti, povezane z zdravilom (glejte poglavje 5.2). V kliničnih farmakoloških študijah so sofosbuvir in GS-331007 spremljali zaradi farmakokinetičnih analiz.

Sofosbuvir je substrat prenašalca P-gp in proteina rezistence pri raku dojke (BCRP-breast cancer resistance protein), GS-331007 pa ni.

Zdravila, ki so močni induktorji P-gp v črevesju (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin in šentjanževka), lahko močno zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Sovaldi, zato je njihova uporaba z zdravilom Sovaldi kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zdravila, ki so zmerni induktorji P-gp v črevesju (npr. modafinil, okskarbazepin in rifapentin), lahko zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Sovaldi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Sočasno dajanje zdravila Sovaldi z zdravili, ki zavirajo P-gp in/ali BCRP, lahko poveča koncentracijo sofosbuvirja v plazmi brez povečanja koncentracije GS-331007 v plazmi, zato se lahko zdravilo Sovaldi daje sočasno z zaviralci P-gp in/ali BCRP. Sofosbuvir in GS-331007 nista zaviralca P-gp in BCRP, zato se ne pričakuje, da bi povečala izpostavljenost zdravilom, ki so substrati teh prenašalcev.

Pri znotrajcelični poti presnovne aktivacije sofosbuvirja posredujeta poti hidrolaze in nukleotidne fosforilacije, ki imata običajno nizko afiniteto in veliko kapaciteto, pri katerih ni verjetno, da bi nanje vplivala sočasno uporabljena zdravila (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K

Ker se delovanje jeter v času zdravljenja z zdravilom Sovaldi lahko spremeni, se priporoča natančno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR).

Vpliv zdravil z direktnim delovanjem na viruse (DAA – *direct-acting antivirals*) na zdravila, ki se presnavljajo v jetrih

Na farmakokinetiko zdravil, ki se presnavljajo v jetrih (npr. imunosupresivi, kot so zaviralci kalcinevrina), lahko vplivajo spremembe delovanja jeter med zdravljenjem z DAA, ki so povezane z odstranitvijo virusa HCV.

Druge interakcije

Informacije o interakcijah med zdravili za zdravilo Sovaldi z možnimi sočasnimi zdravili so povzete v spodnji preglednici 5 (pri čemer je bil 90-odstotni interval zaupanja (IZ) razmerja geometričnega povprečja najmanjših kvadratov (GLSM-geometric least-squares mean) znotraj " $\leftrightarrow$ ", razširjenimi nad " $\uparrow$ " ali razširjenimi pod " $\downarrow$ " vnaprej določenih mej ekvivalentnosti). Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij.

Preglednica 5: Interakcije med zdravilom Sovaldi in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
ANALEPTIKI		
Modafinil	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Sovaldi z modafinilom zmanjšalo koncentracije sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva.
ANTIARITMIKI		
Amiodaron	Učinek na koncentracije amiodarona in sofosbuvirja ni znan.	Sočasno dajanje amiodarona z režimom, ki vsebuje sofosbuvir, lahko povzroči resno simptomatsko bradikardijo. Uporabite ga samo, če ni na voljo nobene druge možnosti. Kadar se to zdravilo uporablja sočasno z zdravilom Sovaldi, se priporoča skrbno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
ANTIKOAGULANTI		
Antagonisti vitamina K	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	Pri vseh antagonistih vitamina K se priporoča natančno spremljanje vrednosti INR. Razlog za to so spremembe delovanja jeter pri zdravljenju z zdravilom Sovaldi.
ANTIEPILEPTIKI		
Fenobarbital Fenitoin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Zdravilo Sovaldi je kontraindicirano v kombinaciji s fenobarbitalom in fenitoinom (glejte poglavje 4.3).
Karbamazepin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (n/n) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (n/n) (indukcija P-gp)	Zdravilo Sovaldi je kontraindicirano v kombinaciji s karbamazepinom (glejte poglavje 4.3).
Okskarbazepin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Sovaldi z okskarbazepinom zmanjšalo koncentracije sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBakterijami		
Rifampicin ^f (600 mg enkratni odmerki)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (n/n) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (n/n) (indukcija P-gp)	Zdravilo Sovaldi je kontraindicirano v kombinaciji z rifampicinom (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
Rifabutin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (n/n) GS 331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (n/n) (indukcija P-gp)	Pri sočasni uporabi z rifabutinom odmerka zdravila Sovaldi ni treba prilagajati.
Rifapentin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Sovaldi z rifapentinom zmanjšalo koncentracije sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA		
Šentjanževka	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Zdravilo Sovaldi je kontraindicirano v kombinaciji s šentjanževko (glejte poglavje 4.3).
PROTIVIRUSNE UČINKOVINE PROTI HCV: ZAVIRALCI PROTEAZNE HCV		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ali BOC)	Ni podatkov o interakcijah med zdravili, kar zadeva sočasno uporabo zdravila Sovaldi z boceprevirjem ali telaprevirjem.
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
Metadon ^f (vzdrževalna terapija z metadonom [30 do 130 mg/dan])	<i>R-metadon</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-metadon</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C _{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22) C _{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in metadona odmerka sofosbuvirja ali metadona ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin ^e (600 mg enkratni odmerek)	<i>Ciklosporin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (n/n) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (n/n)	Odmerka sofosbuvirja ali ciklosporina ob uvedbi sočasnega dajanja ni treba prilagajati. Morda bo kasneje potrebno skrbno spremljanje in morebitna prilagoditev odmerka ciklosporina.
Takrolimus ^e (5 mg enkratni odmerek)	<i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (n/n) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (n/n)	Odmerka sofosbuvirja ali takrolimusa ob uvedbi sočasnega dajanja ni treba prilagajati. Morda bo kasneje potrebno skrbno spremljanje in morebitna prilagoditev odmerka takrolimusa.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
Efavirenz ^f (600 mg enkrat na dan) ^d	<i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in efavirena odmerka sofosbuvirja ali efavirena ni treba prilagajati.
Emtricitabin ^f (200 mg enkrat na dan) ^d	<i>Emtricitabin</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in emtricitabina odmerka sofosbuvirja ali emtricitabina ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
Dizoprosiltenofovirat ^f (245 mg enkrat na dan) ^d	<i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in dizoprosiltenofovirata odmerka sofosbuvirja ali dizoprosiltenofovirata ni treba prilagajati.
Rilpivirin ^f (25 mg enkrat na dan)	<i>Rilpivirin</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in rilpivirina odmerka sofosbuvirja ali rilpivirina ni treba prilagajati.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI PROTEAZE HIV		
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir ^f (800/100 mg enkrat na dan)	<i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in darunavirja odmerka sofosbuvirja ali darunavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ni treba prilagajati.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI INTEGRAZE		
Raltegravir ^f (400 mg dvakrat na dan)	<i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in raltegravirja odmerka sofosbuvirja ali raltegravirja ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestim/etinilestradiol	<i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (n/n) <i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (n/n) <i>Etinilestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in norgestimata/etinilestradiola odmerka norgestimata/etinilestradiola ni treba prilagajati.

n/n = podatkov ni na voljo/navedba ni smiselna/potrebna

- Povprečno razmerje (90-odstotni IZ) farmakokinetike sočasno uporabljenih zdravil s sofosbuvirjem ali brez njega in povprečno razmerje sofosbuvirja in GS-331007 s sočasno uporabljenimi zdravili ali brez njih. Ni učinka = 1,00
- Vse študije interakcij so opravili pri zdravih prostovoljcih
- Primerjava temelji na zgodovinskih kontrolnih podatkih
- Uporabljeno kot zdravilo Atripla
- Meje bioekvivalence 80 %-125 %
- Meje ekvivalence 70 %-143 %

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pri uporabi zdravila Sovaldi v kombinaciji z ribavirinom ali peginterferonom alfa/ribavirinom, je potrebna izjemna previdnost, da se prepreči nosečnost bolnic in partnerk bolnikov. Pri vseh živalskih vrstah, izpostavljenih ribavirinu, so dokazali pomembne teratogene in/ali embriocidne okvare (glejte poglavje 4.4). Ženske v rodni dobi ali njihovi moški partnerji morajo med zdravljenjem in še v obdobju po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo, kot je priporočeno v povzetku glavnih značilnosti za zdravilo za ribavirin. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Nosečnost

Podatkov o uporabi sofosbuvirja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Pri najvišjih testiranih odmerkih pri podganah in kuncih niso opazili učinkov na razvoj ploda. Vendar pa ni bilo povsem oceniti mogoče meja izpostavljenosti pri podganah, doseženih pri sofosbuvirju, glede na izpostavljenost pri ljudeh, ki so prejeli priporočeni klinični odmerki (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Sovaldi bolje izogibati.

Vendar obstajajo pri sočasni uporabi ribavirina s sofosbuvirjem kontraindikacije za uporabo ribavirina med nosečnostjo (glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin).

Dojenje

Ni znano, ali se sofosbuvir in njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zato se zdravila Sovaldi med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Podatki o vplivu zdravila Sovaldi na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sovaldi ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, da so med zdravljenjem s sofosbuvirjem v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom poročali o utrujenosti in motnji pozornosti, omotičnosti in zamegljenem vidu (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila pri odraslih

Ocena neželenih učinkov temelji na združenih podatkih iz petih kliničnih študij 3. faze (kontroliranih in nekontroliranih).

Zdravilo Sovaldi so proučili v kombinaciji z ribavirinom, s peginterferonom alfa ali brez njega. V tem kontekstu niso ugotovili neželenih učinkov, specifičnih za sofosbuvir. Najpogostejši neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so dobivali sofosbuvir in ribavirin ali sofosbuvir, ribavirin in peginterferon alfa, so bili utrujenost, glavobol, navzea in nespečnost.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Pri uporabi sofosbuvirja v kombinaciji z ribavirinom ali v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom so ugotovili naslednje neželene učinke zdravila (preglednica 6). Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 6: Neželeni učinki zdravila, identificirani pri sofosbuvirju v kombinaciji z ribavirinom ali s peginterferonom alfa in ribavirinom

Pogostnost	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infekcijske in parazitske bolezni:</i>		
pogosti	nazofaringitis	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		
zelo pogosti	znižana raven hemoglobina	anemija, nevtropenija, znižano število limfocitov, znižano število trombocitov
pogosti	anemija	
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>		
zelo pogosti	zmanjšan apetit ^d	zmanjšan apetit
pogosti		zmanjšanje telesne mase
<i>Psihiatrične motnje:</i>		
zelo pogosti	nespečnost	nespečnost
pogosti	depresija	depresija, anksioznost, agitacija
<i>Bolezni živčevja:</i>		
zelo pogosti	glavobol	omotičnost, glavobol
pogosti	motnje pozornosti	migrena, motnje spomina, motnje pozornosti
<i>Očesne bolezni:</i>		

Pogostnost	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
pogosti		zamegljen vid
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>		
zelo pogosti		dispneja, kašelj
pogosti	dispneja, dispneja ob naporu, kašelj	dispneja ob naporu
<i>Bolezni prebavil:</i>		
zelo pogosti	navzea	driska, navzea, bruhanje
pogosti	nelagodje v trebuhu, konstipacija, dispepsija	konstipacija, suha usta, gastroezofagealni refluks
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>		
zelo pogosti	povišana raven bilirubina v krvi	povišana raven bilirubina v krvi
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>		
zelo pogosti		izpuščaj, pruritus
pogosti	alopecija, suha koža, pruritus	alopecija, suha koža
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>		
zelo pogosti		artralgiya, mialgiya
pogosti	artralgiya, bolečine v hrbtu, mišični krči, mialgiya	bolečine v hrbtu, mišični krči
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>		
zelo pogosti	utrujenost, razdražljivost	mrzlica, utrujenost, gripi podobna bolezen, razdražljivost, bolečine, pireksija
pogosti	pireksija, astenija	bolečine v prsih, astenija

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. Zmanjšani apetiti so opredelili kot neželeni učinek zdravljenja Sovaldi v kombinaciji s peroralno raztopino ribavirina pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do <12 let.

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčne aritmije

Pri uporabi režimov zdravljenja, ki vključujejo sofosbuvir v kombinaciji z amiodaronom in/ali drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolezni kože

Pogostnost neznana: Stevens-Johnsonov sindrom

Druge posebne populacije

Sočasna okužba z virusoma HIV in HCV

Profil varnosti sofosbuvirja in ribavirina pri odraslih bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HCV in HIV, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri bolnikih, okuženih samo z virusom HCV, zdravljenih s sofosbuvirjem in ribavirinom v kliničnih študijah 3. faze (glejte poglavje 5.1).

Bolniki, ki čakajo na presaditev jeter

Profil varnosti sofosbuvirja in ribavirina pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HCV, pred presaditvijo jeter, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri bolnikih, zdravljenih s sofosbuvirjem in ribavirinom v kliničnih študijah 3. faze (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z okvaro ledvic

Kombinacijo s fiksno odmerkom sofosbuvirja in ledipasvirja so v odprti študiji (študija 0154) 12 tednov dajali 18 bolnikom s CHC genotipa 1 in hudo okvaro ledvic. Varnost kombinacije s fiksno odmerkom sofosbuvirja in ledipasvirja ali velpatasvirja so preučili pri 154 bolnikih z ESRD, ki so potrebovali dializo (študija 4062 in študija 4063). V teh pogojih se je izpostavljenost presnovku sofosbuvirja GS-331007 povečala za 20-krat, kar je preseglo ravni, pri katerih so v predkliničnih preskušanjih opazili neželene učinke. V tem omejenem naboru podatkov klinične varnosti stopnja neželenih učinkov in smrti ni bila očitno večja od tiste, ki je pričakovana pri bolnikih z ESRD.

Odrasli prejemniki presajenih jeter

Profil varnosti sofosbuvirja in ribavirina pri odraslih prejemnikih presajenih jeter s kroničnim hepatitisom C je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri bolnikih, zdravljenih s sofosbuvirjem in ribavirinom v kliničnih študijah 3. faze (glejte poglavje 5.1). V študiji 0126 so bila med zdravljenjem zelo pogosta zmanjšanja hemoglobina, pri čemer je prišlo pri 32,5 % (13/40 bolnikov) do zmanjšanja hemoglobina na < 10 g/dl, pri 1 osebi celo do zmanjšanja na < 8,5 g/dl. Osem bolnikov (20 %) je prejelo epoetin in/ali krvi pripravek. Pri 5 bolnikih (12,5 %) so uporabo študijskega zdravila zaradi neželenih učinkov ukinili, prilagodili ali prekinili.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Sovaldi pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, temeljita na podatkih za 106 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Sovaldi in ribavirinom 12 tednov (bolniki z genotipom 2) oz. 24 tednov (bolniki z genotipom 3) v odprtem kliničnem preskušanju 2. faze. Neželenih učinkov, specifičnih za zdravilo Sovaldi, niso ugotovili. Neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili na splošno skladni s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah zdravila Sovaldi z ribavirinom pri odraslih (glejte preglednico 6). Zmanjšan apetit je bil zelo pogost neželeni učinek zdravila Sovaldi pri uporabi v kombinaciji s peroralno raztopino ribavirina pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do <12 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Najvišji dokumentirani odmerek sofosbuvirja je bil en sam supratrapevtski odmerek sofosbuvirja 1.200 mg, ki ga je dobilo 59 zdravih prostovoljcev. V tej študiji ob tej ravni odmerka niso opazili neugodnih učinkov, neželeni učinki pa so bili po pogostnosti in resnosti podobni tistim, ki so jih poročali v skupinah, zdravljenih s placebom in sofosbuvirjem 400 mg. Učinki višjih odmerkov so neznani.

Specifični antidot za prevelik odmerek zdravila Sovaldi ni na voljo. Pri bolnikih, ki so prejeli prevelik odmerek, je treba spremljati znake toksičnosti. Zdravljenje prevelikega odmerka z zdravilom Sovaldi je sestavljeno iz splošnih podpornih ukrepov, ki vključujejo spremljanje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja bolnika. Hemodializa lahko učinkovito odstrani (53-odstotno ekstrakcijsko razmerje) prevladujoči cirkulirajoči presnovek GS-331007. S 4-urno hemodializo se je izločilo približno 18 % uporabljenega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravilo z direktnim delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AP08

Mehanizem delovanja

Sofosbuvir je pan-genotipski zaviralec RNA polimeraze HCV NS5B, odvisne od RNA, ki je bistvena za replikacijo virusa. Sofosbuvir je nukleotidno predzdravilo, ki se znotraj celice presnavlja in tvori farmakološko aktivni uridinski analog trifosfat (GS-461203), ki ga polimeraza NS5B lahko vgradi v RNA HCV, in deluje kot terminator verige. V biokemičnem testu je GS-461203 zavrl aktivnost polimeraze rekombinantnega NS5B HCV genotipa 1b, 2a, 3a in 4a z vrednostjo 50-odstotne

inhibitorne koncentracije (IC_{50}) v razponu od 0,7 do 2,6 μM . GS-461203 (aktivni presnovek sofosbuvirja) ni zaviralec DNA in RNA polimeraz pri človeku in ne zavira mitohondrijske RNA polimeraze.

Protivirusna aktivnost

V replikonskem sistemu HCV so bile vrednosti učinkovite koncentracije (EC_{50}) sofosbuvirja proti replikonom polne dolžine genotipa 1a, 1b, 2a, 3a in 4a kot sledi: 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 oz. 0,04 μM ; vrednosti EC_{50} sofosbuvirja proti himeričnim replikonom 1b, ki kodirajo NS5B iz genotipa 2b, 5a ali 6a, pa so bile od 0,014 do 0,15 μM . Povprečje $\pm$ SD EC_{50} za sofosbuvir proti himeričnim replikonom, ki kodirajo zaporedje NS5B iz kliničnih izolatov, je bilo $0,068 \pm 0,024 \mu M$ za genotip 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu M$ za genotip 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu M$ za genotip 2 ($n = 15$) in $0,085 \pm 0,034 \mu M$ za genotip 3a ($n = 106$). V teh testih je bila protivirusna aktivnost sofosbuvirja *in vitro* proti manj pogostim genotipom 4, 5 in 6 podobna tisti, ki so jo opazili za genotipe 1, 2 in 3.

Prisotnost 40 % humanega seruma ni vplivala na aktivnost sofosbuvirja proti HCV.

Odpornost

V celični kulturi

Replikoni HCV z zmanjšano dovzetnostjo za sofosbuvir so bili izbrani v celični kulturi za več genotipov, vključno z 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a in 6a. Zmanjšana dovzetnost za sofosbuvir je bila povezana s primarno substitucijo S282T v polimerazi NS5B v vseh preučevanih genotipih replikona. Usmerjena mutageneza substitucije S282T v replikonih 8 genotipov je doprinesla k 2- do 18-krat zmanjšani dovzetnosti za sofosbuvir in zmanjšala replikacijsko sposobnost virusa za 89 % do 99 % v primerjavi z ustreznim nemutiranim tipom virusa. V biokemičnem testu je rekombinantna polimeraza NS5B genotipov 1b, 2a, 3a in 4a z izraženo substitucijo S282T pokazala zmanjšano dovzetnost za GS-461203 v primerjavi z nemutiranimi tipi virusa.

V kliničnih študijah - odrasli

V združeni analizi 991 bolnikov, ki so prejeli sofosbuvir v študijah 3. faze, je bilo 226 bolnikov primernih za analizo odpornosti zaradi virološkega neuspeha ali predčasne prekinitve uporabe preiskovanega zdravila in zaradi HCV RNA > 1.000 i.e./ml. Zaporedja NS5B po izhodišču so bila na voljo za 225 od 226 bolnikov, s podatki karakterizacije strukture genoma (deep sequencing) (mejna vrednost testa 1 %) za 221 od teh bolnikov. Substitucije S282T, povezane z odpornostjo na sofosbuvir, s karakterizacijo strukture genoma ali karakterizacijo nukleotidnih sledi genoma niso odkrili pri nobenem od teh bolnikov. Substitucijo S282T so v NS5B odkrili pri eni sami osebi, ki je prejela monoterapijo z zdravilom Sovaldi v študiji 2. faze. Ta oseba je bila ob izhodišču nosilec < 1 % HCV S282T in je razvila S282T (> 99 %) 4 tedne po zdravljenju, kar je povzročilo 13,5-kratno spremembo EC_{50} za sofosbuvir in zmanjšalo replikacijsko sposobnost virusa. Substitucija S282T se je v naslednjih 8 tednih spremenila nazaj v nemutiran tip in je s karakterizacijo strukture genoma 12 tednov po zdravljenju ni bilo več mogoče zaznati.

V kliničnih študijah 3. faze so odkrili dve substituciji NS5B, L159F in V321A, v vzorcih relapsa po zdravljenju več bolnikov, okuženih z virusom HCV genotipa 3. Premika fenotipske dovzetnosti za sofosbuvir ali ribavirin pri izolatih oseb s temi substitucijami niso odkrili. S podatki karakterizacije strukture genoma med zdravljenjem so pri osebah pred presaditvijo z delnim odzivom na zdravljenje odkrili tudi substituciji S282R in L320F. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

Učinki izhodiščnega polimorfizma HCV na izid zdravljenja

Odrasli bolniki

Izhodiščna zaporedja NS5B so pridobili za 1.292 bolnikov iz študij 3. faze z določanjem populacijskega zaporedja genoma, pri čemer substitucije S282T niso odkrili pri nobeni osebi, za katero je bilo na voljo izhodiščno zaporedje. V analizi, s katero so ocenjevali učinek izhodiščnega polimorfizma na izid zdravljenja, niso opazili pomembne povezave med prisotnostjo katere koli od različnih proteaz NS5B v virusu HCV ob izhodišču in izidom zdravljenja.

Pediatrična populacija

Prisotnost RAV NS5B ni vplivala na izid zdravljenja, vsi bolniki z izhodiščnimi RAV NS5B nukleozidnega zaviralca so po zdravljenju s sofosbuvirjem dosegli SVR.

Navzkrižna odpornost

Replikoni HCV z izraženo substitucijo S282T, povezano z odpornostjo na sofosbuvir, so bili v celoti dovzetni za druge razrede učinkovin proti HCV. Sofosbuvir je ohranil aktivnost proti substitucijama NS5B L159F in L320F, povezanim z odpornostjo na druge nukleozidne zaviralce. Sofosbuvir je bil povsem aktiven pri substitucijah, povezanih z odpornostjo na druga zdravila z direktnim delovanjem na viruse z različnimi mehanizmi delovanja, kot so nenukleozidni zaviralci NS5B, zaviralci proteaze NS3 in zaviralci NS5A.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost sofosbuvirja so ocenili v petih študijah 3. faze pri skupaj 1.568 odraslih bolnikih s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 do 6. Eno študijo so opravili pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili, s kroničnim hepatitisom C genotipa 1, 4, 5 ali 6 v kombinaciji s peginterferonom alfa 2a in ribavirinom. Druge štiri študije pa so opravili pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C genotipa 2 ali 3 v kombinaciji z ribavirinom, in sicer eno študijo z bolniki, ki se predhodno še niso zdravili, eno študijo z bolniki, ki niso prenašali interferona ali za zdravljenje z njim niso bile primerni ali voljni, eno študijo z bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z režimom na podlagi interferona, in eno študijo z vsemi bolniki, ne glede na predhodno anamnezo zdravljenja ali zmožnost zdravljenja z interferonom. Bolniki v teh študijah so imeli kompenzirano bolezen jeter, vključno s cirozo. Sofosbuvir so dajali v odmerku 400 mg enkrat na dan. Odmerek ribavirina je bil določen na podlagi telesne mase in je znašal 1.000-1.200 mg na dan, uporabljen v dveh razdeljenih odmerkih, odmerek peginterferona alfa 2a pa je bil, kjer je bil uporabljen, 180 µg na teden. Trajanje zdravljenja je bilo določeno za vsako študijo in se ni usmerjalo glede na ravni RNA HCV bolnikov (brez algoritma, vodenega z odzivi).

Vrednosti RNA HCV v plazmi so izmerili med kliničnimi študijami s testom COBAS TaqMan za virus HCV (različica 2.0), za uporabo s sistemom High Pure System. Test je imel spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ-lower limit of quantification) 25 i.e./ml. Trajni virološki odziv (SVR-sustained virologic response) je bil primarni opazovani dogodek za ugotovitev stopnje ozdravljenja HCV za vse študije, ki je bil opredeljen kot RNA HCV manj kot LLOQ 12 tednov po koncu zdravljenja (SVR12).

Klinične študije pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C genotipa 1, 4, 5 in 6

Odrasli bolniki, ki se predhodno še niso zdravili – NEUTRINO (študija 110)

Študija NEUTRINO je bila odprta študija z enim krakom, v kateri so ocenili 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem v kombinaciji s peginterferonom alfa 2a in ribavirinom pri zdravljenju bolnikov z okužbo s HCV genotipa 1, 4, 5 ali 6, ki se predhodno še niso zdravili.

Mediana starost zdravljenih bolnikov (n = 327) je bila 54 let (razpon: 19 do 70); 64 % bolnikov je bilo moških; 79 % je bilo belcev; 17 % je bilo črne rase; 14 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil 29 kg/m² (razpon: 18 do 56 kg/m²); 78 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od 6 log₁₀ i.e./ml; 17 % jih je imelo cirozo; 89 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 11 % jih je imelo HCV genotipa 4, 5 ali 6. V preglednici 7 so predstavljene stopnje odziva za skupino, zdravljeno s sofosbuvirjem + peginterferonom alfa + ribavirinom.

Preglednica 7: Stopnje odziva v študiji NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 tednov (n = 327)
Celokupni SVR12	91 % (296/327)
Izid za bolnike brez SVR12	
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/327
Relaps ^a	9 % (28/326)
Drugo ^b	1 % (3/327)

a. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

Stopnje odzivov za izbrane podskupine so prisotne v preglednici 8.

Preglednica 8: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine v študiji NEUTRINO

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

Stopnje SVR12 so bile podobne pri bolnikih z izhodiščnim alelom C/C IL28B [94/95 (99 %)] in alelom ne-C/C (C/T ali T/T) [202/232 (87 %)].

27/28 bolnikov s HCV genotipa 4 je doseglo SVR12. V tej študiji je en sam oseba z okužbo s HCV genotipa 5 in vseh 6 bolnikov z okužbo s HCV genotipa 6 doseglo SVR12.

Klinične študije pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C genotipa 2 in 3

Odrasli, ki se predhodno še niso zdravili – FISSION (študija 1231)

Študija FISSION je bila randomizirana, odprta, z aktivno učinkovino kontrolirana študija, v kateri so ocenili 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem in ribavirinom v primerjavi s 24-tedenskim zdravljenjem s peginterferonom alfa 2a in ribavirinom za zdravljenje bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili, z okužbo s HCV genotipa 2 ali 3. Odmerki ribavirina, ki so jih uporabili v kraku sofosbuvir + ribavirin, so temeljili na telesni masi in so bili 1.000-1.200 mg/dan, v kraku peginterferon alfa 2a + ribavirin pa 800 mg/dan, neodvisno od telesne mase. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 in stratificirani glede na cirozo (prisotnost v primerjavi z odsotnostjo), genotip HCV (2 v primerjavi s 3) in raven RNA HCV ob izhodišču (< 6 log₁₀ i.e./ml v primerjavi z ≥ 6 log₁₀ i.e./ml). Bolniki s HCV genotipa 2 ali 3 so bili vključeni v razmerju približno 1:3.

Mediana starost zdravljenih bolnikov (n = 499) je bila 50 let (razpon: 19 do 77); 66 % bolnikov je bilo moških; 87 % je bilo belcev; 3 % so bili črne rase; 14 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil 28 kg/m² (razpon: 17 do 52 kg/m²); 57 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od 6 log₁₀ i.e./ml; 20 % jih je imelo cirozo; 72 % jih je imelo HCV genotipa 3. V preglednici 9 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljene s sofosbuvirjem + ribavirinom in peginterferonom alfa + ribavirinom.

Preglednica 9: Stopnje odziva v študiji FISSION

	SOF+RBV 12 tednov (n = 256)^a	PEG+RBV 24 tednov (n = 243)
Celokupni SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotip 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotip 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Izid za bolnike brez SVR12		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Relaps ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Drugo ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. Analiza učinkovitosti vključuje 3 bolnike z okužbo s HCV z rekombinantnim genotipom 2/1.

b. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

c. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

Razlika v stopnjah celokupnega SVR12 med skupinami, zdravljenimi s sofosbuvirjem + ribavirinom in peginterferonom alfa + ribavirinom, je bila 0,3 % (95-odstotni interval zaupanja: -7,5 % do 8,0 %), študija pa je izpolnjevala vnaprej določene kriterije neinferiornosti.

Stopnje odziva za bolnike s cirozo ob izhodišču so predstavljene v preglednici 10 po genotipu HCV.

Preglednica 10: Stopnje SVR12 po cirozi in genotipu v študiji FISSION

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

a. Analiza učinkovitosti vključuje 3 bolnike z okužbo s HCV z rekombinantnim genotipom 2/1.

Odrasli, ki niso prenašali interferona, niso bili primerni ali voljni – POSITRON (študija 107)

Študija POSITRON je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, v kateri so ocenili 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem in ribavirinom (n = 207) v primerjavi s placebom (n = 71) pri bolnikih, ki interferona ne prenašajo oz. niso primerni ali voljni. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 3:1 in stratificirani glede na cirozo (prisotnost v primerjavi z odsotnostjo).

Mediana starost zdravljenih bolnikov (n = 278) je bila 54 let (razpon: 21 do 75); 54 % bolnikov je bilo moških; 91 % je bilo belcev; 5 % je bilo črne rase; 11 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil 28 kg/m² (razpon: 18 do 53 kg/m²); 70 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od 6 log₁₀ i.e./ml; 16 % jih je imelo cirozo; 49 % jih je imelo HCV genotipa 3. Razmerje med bolniki, ki so interferona niso prenašali, niso bili primerni oz. voljni, je bilo 9 %, 44 % in 47 %. Največ bolnikov se predhodno še ni zdravilo zaradi HCV (81,3 %). V preglednici 11 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljenje s sofosbuvirjem + ribavirinom in za placebo.

Preglednica 11: Stopnje odziva v študiji POSITRON

	SOF+RBV 12 tednov (n = 207)	Placebo 12 tednov (n = 71)
Celokupni SVR12	78 % (161/207)	0/71
Genotip 2	93 % (101/109)	0/34
Genotip 3	61 % (60/98)	0/37
Izid za bolnike brez SVR12		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/207	97 % (69/71)
Relaps ^a	20 % (42/205)	0/0
Drugo ^b	2 % (4/207)	3 % (2/71)

a. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

Stopnja SVR12 v skupini, zdravljeni s sofosbuvirjem + ribavirinom, je bila statistično značilna v primerjavi s placebom ($p < 0,001$).

V preglednici 12 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo in razvrstitev glede na interferon.

Preglednica 12: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine po genotipu v študiji POSITRON

	SOF+RBV 12 tednov	
	Genotip 2 (n = 109)	Genotip 3 (n = 98)
Ciroza		
Ne	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Da	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Razvrstitev glede na interferon		
Neprimerni	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Ne prenašajo	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Niso voljni	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Predhodno zdravljeni odrasli – študija FUSION (študija 108)

Študija FUSION je bila randomizirana, dvojno slepa študija, v kateri so ocenili 12- ali 16-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem in ribavirinom pri bolnikih, ki niso dosegli SVR s predhodnim zdravljenjem na podlagi interferona (bolniki z relapsom ali neodzivni bolniki). Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 in stratificirani glede na cirozo (prisotnost v primerjavi z odsotnostjo) in genotip HCV (2 v primerjavi s 3).

Mediana starost zdravljenih bolnikov ($n = 201$) je bila 56 let (razpon: 24 do 70); 70 % bolnikov je bilo moških; 87 % je bilo belcev; 3 % so bili črne rase; 9 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil 29 kg/m^2 (razpon: 19 do 44 kg/m^2); 73 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od $6 \log_{10} \text{ i.e./ml}$; 34 % jih je imelo cirozo; 63 % jih je imelo HCV genotipa 3; 75 % jih je imelo predhodno relaps. V preglednici 13 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljene s sofosbuvirjem + ribavirinom za 12 tednov in 16 tednov.

Preglednica 13: Stopnje odziva v študiji FUSION

	SOF+RBV 12 tednov (n = 103)^a	SOF+RBV 16 tednov (n = 98)^a
Celokupni SVR12	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotip 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotip 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Izid za bolnike brez SVR12		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/103	0/98
Relaps ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Drugo ^c	3 % (3/103)	0/98

a. Analiza učinkovitosti vključuje 6 bolnikov z okužbo s HCV z rekombinantnim genotipom 2/1.

b. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

c. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

V preglednici 14 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo in odziv na predhodno zdravljenje HCV.

Preglednica 14: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine po genotipu v študiji FUSION

	Genotip 2		Genotip 3	
	SOF+RBV 12 tednov (n = 39)	SOF+RBV 16 tednov (n = 35)	SOF+RBV 12 tednov (n = 64)	SOF+RBV 16 tednov (n = 63)
Ciroza				
Ne	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Da	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Odziv na predhodno zdravljenje HCV				
Bolniki z relapsom	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Neodzivni bolniki	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Predhodno nezdravljeni in predhodno zdravljeni odrasli - VALENCE (študija 133)

VALENCE je bila študija 3. faze, v kateri so ocenili sofosbuvir v kombinaciji z ribavirinom na podlagi telesne mase za zdravljenje okužbe s HCV genotipa 2 ali 3 pri predhodno nezdravljenih bolnikih ali pri bolnikih, ki niso dosegli SVR s predhodnim zdravljenjem na podlagi interferona, vključno z bolniki s kompenzirano cirozo. Študija je bila zasnovana kot neposredna primerjava 12-tedenske uporabe sofosbuvirja in ribavirina v primerjavi s placebom. Vendar pa je bila študija na podlagi nastalih podatkov razkrita in vsi bolniki s HCV genotipa 2 so še naprej 12 tednov prejeli sofosbuvir in ribavirin, medtem ko se je zdravljenje za bolnike s HCV genotipa 3 podaljšalo na 24 tednov. Enajst bolnikov s HCV genotipa 3 je v času spremembe že zaključilo 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem in ribavirinom.

Mediana starost zdravljenih bolnikov (n = 419) je bila 51 let (razpon: 19 do 74); 60 % bolnikov je bilo moških; mediani indeks telesne mase je bil 25 kg/m² (razpon: 17 do 44 kg/m²); povprečna raven RNA HCV ob izhodišču je bila 6,4 log₁₀ i.e./ml; 21 % jih je imelo cirozo; 78 % jih je imelo HCV genotipa 3; 65 % jih je imelo predhodno relaps. V preglednici 15 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljene s sofosbuvirjem + ribavirinom za 12 tednov in 24 tednov.

V preglednici niso vključene osebe, ki so dobivale placebo, saj noben ni dosegel SVR12.

Preglednica 15: Stopnje odziva v študiji VALENCE

	Genotip 2 SOF+RBV 12 tednov (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 12 tednov (n = 11)	Genotip 3 SOF+RBV 24 tednov (n = 250)
Celokupni SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Izid za bolnike brez SVR12			
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Relaps ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Drugo ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

a. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

V preglednici 16 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo in izpostavljenost predhodnemu zdravljenju HCV.

Preglednica 16: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine po genotipu v študiji VALENCE

	Genotip 2 SOF+RBV 12 tednov (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 24 tednov (n = 250)
Predhodno nezdravljeni	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Brez ciroze	97 % (29/30)	93 % (86/92)
S cirozo	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Predhodno zdravljeni	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Brez ciroze	91 % (30/33)	85 % (85/100)
S cirozo	88 % (7/8)	60 % (27/45)

Ujemanje med SVR12 in SVR24

Ujemanje med SVR12 in SVR24 (SVR 24 tednov po koncu zdravljenja) po zdravljenju s sofosbuvirjem v kombinaciji z ribavirinom ali ribavirinom in pegiliranim interferonom kaže pozitivno napovedno vrednost 99 % in negativno napovedno vrednost 99 %.

Klinična učinkovitost in varnost pri posebnih populacijah*Odrasli bolniki s sočasno okužbo z virusoma HCV in HIV – PHOTON-1 (študija 123)*

Sofosbuvir so preučili v odprti klinični študiji, v kateri so ocenjevali varnost in učinkovitost 12- ali 24-tedenskega zdravljenja s sofosbuvirjem in ribavirinom pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C genotipa 1, 2 ali 3, sočasno okuženih z virusom HIV-1. Bolniki z genotipom 2 in 3 bodisi predhodno še niso bili zdravljeni ali pa so bili, medtem ko bolniki z genotipom 1 predhodno še niso bili zdravljeni. Zdravljenje je trajalo 12 tednov pri predhodno nezdravljenih bolnikih z okužbo s HCV genotipa 2 ali 3 in 24 tednov pri predhodno zdravljenih bolnikih z okužbo s HCV genotipa 3 in bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1. Bolniki so prejeli 400 mg sofosbuvirja in odmerek ribavirina na podlagi telesne mase (1.000 mg za bolnike s telesno maso < 75 kg ali 1.200 mg za bolnike s telesno maso ≥ 75 kg). Bolniki bodisi niso prejeli protiretrovirusne terapije s številom celic CD4⁺ > 500 celic/mm³ ali so imeli HIV-1 z virološko supresijo s številom celic CD4⁺ > 200 celic/mm³. 95 % bolnikov je v času vključitve prejelo protiretrovirusno terapijo. Predhodni podatki SVR12 so na voljo za 210 bolnikov.

V preglednici 17 so predstavljene stopnje odziva po genotipu in izpostavljenost predhodnemu zdravljenju HCV.

Preglednica 17: Stopnje odziva v študiji PHOTON-1

	Genotip 2/3 predhodno nezdravljeni SOF+RBV 12 tednov (n = 68)	Genotip 2/3 predhodno zdravljeni SOF+RBV 24 tednov (n = 28)	Genotip 1 predhodno nezdravljeni SOF+RBV 24 tednov (n = 114)
Celokupni SVR12	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Izid za bolnike brez SVR12			
Virološki neuspeh med zdravljenjem	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Relaps ^a	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Drugo ^b	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

a. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

V preglednici 18 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo.

Preglednica 18: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine po genotipu v študiji PHOTON-1

	HCV genotipa 2		HCV genotipa 3	
	SOF+RBV 12 tednov predhodno nezdravljeni (n = 26)	SOF+RBV 24 tednov predhodno zdravljeni (n = 15)	SOF+RBV 12 tednov predhodno nezdravljeni (n = 42)	SOF+RBV 24 tednov predhodno zdravljeni (n = 13)
Skupaj	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Brez ciroze	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Ciroza	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

Odrasli bolniki, ki čakajo na presaditev jeter – študija 2025

Sofosbuvir so preučili pri bolnikih, okuženih z virusom HCV, pred načrtovano transplantacijo jeter v odprti klinični študiji, v kateri so ocenjevali varnost in učinkovitost sofosbuvirja in ribavirina, ki so ga dajali pred presaditvijo, da se prepreči ponovna okužba s HCV po presaditvi. Primarni opazovani dogodek študije je bil virološki odziv po presaditvi (pTVR-post-transplant virologic response; RNA HCV < LLOQ 12 tednov po presaditvi). Bolniki, okuženi s HCV, neodvisno od genotipa, s hepatoceličnim karcinomom (HCC-hepatocellular carcinoma), ki so izpolnjevali kriterije po lestvici MILAN, so prejeli 400 mg sofosbuvirja in 1.000-1.200 mg ribavirina na dan za največ 24 tednov, naknadno popravljeno na 48 tednov, ali do presaditve jeter, kar je bilo prej. Vmesno analizo so opravili pri 61 bolnikih, ki so prejeli sofosbuvir in ribavirin; večina bolnikov je imela HCV genotipa 1, 44 bolnikov je imelo stopnjo A po CPT in 17 bolnikov je imelo stopnjo B po CPT. Med temi 61 bolniki je imelo 44 bolnikov presaditev jeter po do 48 tednih zdravljenja s sofosbuvirjem in ribavirinom; 41 jih je imelo RNA HCV < LLOQ v času presaditve. Stopnje virološkega odziva za prvih 41 bolnikov s presaditvijo, z RNA HCV < LLOQ, so navedene v preglednici 19. Trajanje virusne supresije pred presaditvijo je bilo dejavnik, ki je najbolj napovedal pTVR pri osebah z RNA HCV < LLOQ ob času presaditve.

Preglednica 19: Virološki odziv po presaditvi pri bolnikih z RNA HCV < LLOQ v času presaditve jeter

	12. teden po presaditvi (pTVR)^b
Virološki odziv pri bolnikih, primernih za ocenitev ^a	23/37 (62 %)

a. Bolniki, primerni za ocenitev, so opredeljeni kot bolniki, ki so v času vmesne analize dosegli specificirano časovno točko.

b. pTVR: virološki odziv po presaditvi (RNA HCV < LLOQ 12 tednov po posegu).

Pri bolnikih, ki so zdravljenje prekinili v 24. tednu, v skladu s protokolom, je bila stopnja relapsa 11/15.

Odrasli prejemniki presajenih jeter – študija 0126

Sofosbuvir so preučili v odprti klinični študiji, v kateri so ocenjevali varnost in učinkovitost 24-tedenskega zdravljenja s sofosbuvirjem in ribavirinom pri prejemnikih presajenih jeter s kroničnim hepatitisom C. Primerni bolniki so bili stari ≥ 18 let in so imeli presaditev jeter 6 do 150 mesecev pred presejanjem. Bolniki so imeli pri presejanju HCV RNA $\geq 10^4$ i.e./ml in dokumentirano dokazano kronično okužbo s HCV pred presaditvijo. Začetni odmerek ribavirina je bil 400 mg v dveh razdeljenih dnevni odmerkih. Če se je pri bolnikih ohranila raven hemoglobina ≥ 12 g/dl, so odmerek ribavirina povečali v 2. in 4. tednu in nato vsake 4 tedne, dokler ni bil dosežen ustrezen odmerek na podlagi telesne mase (1.000 mg na dan pri bolnikih < 75 kg, 1.200 mg na dan pri bolnikih ≥ 75 kg). Mediani odmerek ribavirina je bil 600 mg do 800 mg na dan v 4. do 24. tednu.

Vključenih je bilo štirideset bolnikov (33 z okužbo s HCV genotipa 1, 6 z okužbo s HCV genotipa 3 in 1 bolnik z okužbo s HCV genotipa 4), pri čemer je bilo pri 35 bolnikih predhodno zdravljenje na podlagi interferona neuspešno, 16 pa jih je imelo cirozo. 28 od 40 (70 %) bolnikov je doseglo SVR12: 22/33 (73 %) bolnikov z okužbo s HCV genotipa 1, 6/6 (100 %) z okužbo s HCV genotipa 3 in 0/1 (0 %) z okužbo s HCV genotipa 4. Vsi bolniki, ki so dosegli SVR12, so dosegli SVR24 in SVR48.

Pregled izidov zdravljenja glede na režime in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami

V naslednjih preglednicah (preglednica 20 do preglednice 23) so predstavljeni podatki študij 2. faze in 3. faze, ki so pomembni za odmerjanje in bodo zdravnikom pomagali pri določanju najboljšega režima za posamezne bolnike.

Preglednica 20: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipa 1

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno nezdravljeni ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj	90 % (262/292)
		Genotip 1a	92 % (206/225)
		Genotip 1b	83 % (55/66)
		Brez ciroze	93 % (253/273)
		Ciroza	80 % (43/54)
Predhodno nezdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj	76 % (87/114)
		Genotip 1a	82 % (74/90)
		Genotip 1b	54 % (13/24)
		Brez ciroze	77 % (84/109)
		Ciroza	60 % (3/5)
Predhodno nezdravljeni (QUANTUM ^b in 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj ^c	65 % (104/159)
		Genotip 1a ^c	69 % (84/121)
		Genotip 1b ^c	53 % (20/38)
		Brez ciroze ^c	68 % (100/148)
		Ciroza ^c	36 % (4/11)

n = število bolnikov z odzivom SVR12; N = skupno število bolnikov v skupini.

- Za predhodno zdravljene bolnike z okužbo HCV genotipa 1 ni podatkov za kombinacijo sofosbuvirja, peginterferona alfa in ribavirina. Razmisliti je treba o zdravljenju teh bolnikov in morebitnem podaljšanju trajanja zdravljenja s sofosbuvirjem, peginterferonom alfa in ribavirinom na več kot 12 tednov, vse do 24 tednov; zlasti za tiste podskupine, ki imajo enega ali več dejavnikov, v preteklosti povezanih z nižjo stopnjo odziva na zdravljenja na podlagi interferona (predhodni ničelni odziv na zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom, napredovala fibroza/ciroza, visoke koncentracije virusov ob izhodišču, črna rasa, genotip ne-CC IL28B).
- To so raziskovalne študije ali študije 2. faze. Izide je treba razlagati previdno, saj so števila oseb majhna, na stopnje SVR pa lahko vpliva izbira bolnikov.
- Zbirni podatki iz obeh študij.

Preglednica 21: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipa 2

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno nezdravljeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	95 % (69/73)
		Brez ciroze	97 % (59/61)
		Ciroza	83 % (10/12)
Interferona ne prenašajo, niso primerni ali niso voljni (POSITRON)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	93 % (101/109)
		Brez ciroze	92 % (85/92)
		Ciroza	94 % (16/17)
Predhodno zdravljeni (FUSION)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	82 % (32/39)
		Brez ciroze	90 % (26/29)
		Ciroza	60 % (6/10)
Predhodno nezdravljeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	97 % (31/32)
		Brez ciroze	97 % (29/30)
		Ciroza	100 % (2/2)
Predhodno zdravljeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	90 % (37/41)
		Brez ciroze	91 % (30/33)
		Ciroza	88 % (7/8)
Predhodno zdravljeni (FUSION)	SOF+RBV 16 tednov	Skupaj	89 % (31/35)
		Brez ciroze	92 % (24/26)
		Ciroza	78 % (7/9)
Predhodno nezdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	88 % (23/26)
		Brez ciroze	88 % (22/25)
		Ciroza	100 % (1/1)
Predhodno zdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj ^a	93 % (14/15)
		Brez ciroze ^a	92 % (12/13)
		Ciroza ^a	100 % (2/2)
Predhodno nezdravljeni (ELECTRON ^b in PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj ^c	96 % (25/26)
Predhodno zdravljeni (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj	96 % (22/23)
		Brez ciroze	100 % (9/9)
		Ciroza	93 % (13/14)

n = število bolnikov z odzivom SVR12; N = skupno število bolnikov v skupini.

a. Ti podatki so predhodni.

b. To so raziskovalne študije ali študije 2. faze. Izide je treba razlagati previdno, saj so števila oseb majhna, na stopnje SVR pa lahko vpliva izbira bolnikov. V študiji ELECTRON (N = 11) je bil razpon trajanja zdravljenja s peginterferonom alfa 4–12 tednov v kombinaciji s sofosbuvirjem + ribavirinom.

c. Vsi bolniki v teh dveh študijah so bili brez ciroze.

Preglednica 22: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipa 3

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno nezdravljeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	56 % (102/183)
		Brez ciroze	61 % (89/145)
		Ciroza	34 % (13/38)
Interferona ne prenašajo, niso primerni ali niso voljni (POSITRON)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	61 % (60/98)
		Brez ciroze	68 % (57/84)
		Ciroza	21 % (3/14)
Predhodno zdravljeni (FUSION)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	30 % (19/64)
		Brez ciroze	37 % (14/38)
		Ciroza	19 % (5/26)
Predhodno zdravljeni (FUSION)	SOF+RBV 16 tednov	Skupaj	62 % (39/63)
		Brez ciroze	63 % (25/40)
		Ciroza	61 % (14/23)
Predhodno nezdravljeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj	93 % (98/105)
		Brez ciroze	94 % (86/92)
		Ciroza	92 % (12/13)

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno zdravljeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj	77 % (112/145)
		Brez ciroze	85 % (85/100)
		Ciroza	60 % (27/45)
Predhodno nezdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	67 % (28/42)
		Brez ciroze	67 % (24/36)
		Ciroza	67 % (4/6)
Predhodno zdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj ^a	92 % (12/13)
		Brez ciroze ^a	100 % (8/8)
		Ciroza ^a	80 % (4/5)
Predhodno nezdravljeni (ELECTRON ^b in PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj ^c	97 % (38/39)
Predhodno zdravljeni (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj	83 % (20/24)
		Brez ciroze	83 % (10/12)
		Ciroza	83 % (10/12)

n = število bolnikov z odzivom SVR12; N = skupno število bolnikov v skupini.

a. Ti podatki so predhodni.

b. To so raziskovalne študije ali študije 2. faze. Izide je treba razlagati previdno, saj so števila oseb majhna, na stopnje SVR pa lahko vpliva izbira bolnikov. V študiji ELECTRON (N = 11) je bil razpon trajanja zdravljenja s peginterferonom alfa 4–12 tednov v kombinaciji s sofosbuvirjem + ribavirinom.

c. Vsi bolniki v teh dveh študijah so bili brez ciroze.

Preglednica 23: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipov 4, 5 in 6

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno nezdravljeni (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj	97 % (34/35)
		Brez ciroze	100 % (33/33)
		Ciroza	50 % (1/2)

n = število bolnikov z odzivom SVR12; N = skupno število bolnikov v skupini.

Bolniki z okvaro ledvic

Študija 0154 je bila odprta klinična študija, v kateri so ocenili varnost in učinkovitost 24-tedenskega zdravljenja s sofosbuvirjem v kombinaciji z ribavirinom pri 20 bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1 ali 3 s hudo okvaro ledvic, zaradi katere ni potrebna dializa. Po zdravljenju s sofosbuvirjem 200 mg ali 400 mg v kombinaciji z ribavirinom je bila stopnja SVR12 pri bolnikih z ESRD 40 % oz. 60 %.

Varnost in učinkovitost 12-tedenskega zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem pri 18 bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1, s hudo okvaro ledvic, zaradi katere ni potrebna dializa, so preučili tudi v študiji 0154. Ob izhodišču sta imela dva bolnika cirozo, povprečni eGFR pa je bil 24,9 ml/min (razpon: 9,0–39,6). SVR12 je doseglo 100 % (18/18) bolnikov, zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem.

Študija 4063 je bila odprta študija, v kateri so ocenili kombinacijo s fiksim odmerkom sofosbuvirja in ledipasvirja pri 95 bolnikih z okužbo s HCV in ESRD, zaradi katere je potrebna dializa. Stopnje SVR za skupine, zdravljene 8, 12 in 24 tednov z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, so bile 93 % (42/45), 100 % (31/31) oz. 79 % (15/19). Od sedmih bolnikov, ki niso dosegli SVR12, ni nobeden doživel virološkega neuspeha ali relapsa.

Študija 4062 je bila odprta študija, v kateri so ocenili kombinacijo s fiksim odmerkom sofosbuvirja in ledipasvirja pri 59 bolnikih z okužbo s HCV in ESRD, zaradi katere je potrebna dializa. Stopnja SVR je bila 95 % (56/59); od treh bolnikov, ki niso dosegli SVR12, je eden zaključil zdravljenje s sofosbuvirjem in velpatasvirjem ter doživel relaps.

Pediatrična populacija

Učinkovitost sofosbuvirja pri bolnikih, okuženih s HCV, starih 3 leta in več, so ocenili v odprtem kliničnem preskušanju 2. faze, v katero je bilo vključenih 106 bolnikov s kronično okužbo s HCV

genotipa 2 (n = 31) oz. genotipa 3 (n = 75). Bolniki z okužbo s HCV genotipa 2 ali 3 v preskušanju so bili zdravljeni s sofosbuvirjem in ribavirinom 12 oz. 24 tednov.

Bolniki, stari od 12 do < 18 let:

Sofosbuvir so ocenili pri 52 bolnikih, starih od 12 do < 18 let, z okužbo s HCV genotipa 2 (n = 13) oz. genotipa 3 (n = 39). Mediana starost je bila 15 let (razpon: 12 do 17); 40 % bolnikov je bilo žensk; 90 % je bilo belcev, 4 % so bili črne rase in 2 % sta bila Azijcev; 4 % so bili španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 60,4 kg/m² (razpon: 29,6 do 75,6 kg); 17 % je bilo predhodno zdravljenih; 65 % je imelo izhodiščne ravni RNA HCV 800.000 i.e./ml ali več in noben bolnik ni imel znane ciroze. Večina bolnikov (69 %) se je okužila z vertikalnim prenosom.

Celokupna stopnja SVR12 je bila 98 % (100 % [13/13] pri bolnikih z genotipom 2 in 97 % [38/39] pri bolnikih z genotipom 3. Noben bolnik ni imel virološkega neuspeha ali ponovitve med zdravljenjem, en bolnik z okužbo HCV genotipa 3 je dosegel SVR4, vendar se ni vrnil na obisk SVR12.

Bolniki, stari od 6 do < 12 let:

Sofosbuvir so ocenili pri 41 bolnikih, starih od 6 do < 12 let, z okužbo s HCV genotipa 2 (n = 13) oz. genotipa 3 (n = 28). Mediana starost je bila 9 let (razpon: 6 do 11); 73 % bolnikov je bilo žensk; 71 % je bilo belcev in 20 % je bilo Azijcev; 15 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 33,7 kg (razpon: 15,1 do 80,0 kg); 98 % je bilo predhodno nezdravljenih; 46 % je imelo izhodiščne ravni RNA HCV 800.000 i.e./ml ali večje in noben bolnik ni imel znane ciroze. Večina bolnikov (98 %) se je okužila z vertikalnim prenosom.

Stopnja SVR12 je bila 100 % (100 [13/13]) pri bolnikih z genotipom 2 in 100 % ([28/28]) pri bolnikih z genotipom 3. Noben bolnik ni imel virološkega neuspeha ali ponovitve med zdravljenjem.

Bolniki, stari od 3 do < 6 let:

Sofosbuvir so ocenili pri 13 bolnikih, starih od 3 do < 6 let, z okužbo s HCV genotipa 2 (n = 5) oz. genotipa 3 (n = 8). Mediana starost je bila 4 leta (razpon: 3 do 5); 77 % bolnikov je bilo žensk; 69 % je bilo belcev, 8 % je bilo črne rase in 8 % je bilo Azijcev; 8 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 16,8 kg (razpon: 13,0 do 19,2 kg); 100 % je bilo predhodno nezdravljenih; 23 % je imelo izhodiščne ravni RNA HCV 800.000 i.e./ml ali več in noben bolnik ni imel znane ciroze. Večina bolnikov (85 %) se je okužila z vertikalnim prenosom.

Celokupna stopnja SVR12 je bila 92 % (80 % [4/5] pri bolnikih z genotipom 2 in 100 % [8/8] pri bolnikih z genotipom 3). Noben bolnik ni imel virološkega neuspeha ali ponovitve med zdravljenjem, en bolnik z okužbo s HCV genotipa 2 je po treh dneh predčasno prekinil študijsko zdravljenje zaradi nenormalnega okusa zdravila in se ni vrnil na obisk po zdravljenju v 12. tednu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sofosbuvir je nukleotidno predzdravilo, ki se obsežno presnavlja. Aktivni presnovek nastaja v hepatocitih in ga niso opazili v plazmi. Prevladujoči presnovek (> 90 %), GS-331007, ni aktiven. Nastaja zaporedno in vzporedno z nastajanjem aktivnega presnovka.

Absorpcija

Farmakokinetične lastnosti sofosbuvirja in prevladujočega cirkulirajočega presnovka GS-331007 so ocenili pri zdravih odraslih osebah in pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C. Po peroralni uporabi se je sofosbuvir hitro absorbiral in dosegel najvišje koncentracije v plazmi ~0,5-2 uri po odmerku, neodvisno od ravni odmerka. Najvišje koncentracije GS-331007 v plazmi so opazili med 2 in 4 urami po odmerku. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1 do 6 (n = 986) je bila vrednost AUC₀₋₂₄ za sofosbuvir v stanju dinamičnega ravnovesja 1.010 ng•h/ml, za GS-331007 pa 7.200 ng•h/ml. V primerjavi z zdravimi osebami (n = 284) je bila pri bolnikih, okuženih s HCV, vrednost AUC₀₋₂₄ za sofosbuvir za 57 % višja in vrednost AUC₀₋₂₄ za GS-331007 za 39 % nižja.

Učinki hrane

V primerjavi s pogoji na tešče je dajanje enkratnega odmerka sofosbuvirja s standardiziranim obrokom z visoko vsebnostjo maščobe upočasnilo absorpcijo sofosbuvirja. Obseg absorpcije sofosbuvirja se je povečal za približno 1,8-krat, učinek na najvišje koncentracije pa je bil majhen. Prisotnost obroka z visoko vsebnostjo maščobe ni spremenila izpostavljenosti presnovku GS-331007.

Porazdelitev

Sofosbuvir ni substrat za jetrne privzemne prenašalce, transportni polipeptid organskih anionov (OATP-organic anion-transporting polypeptide) 1B1 ali 1B3 in prenašalca organskih kationov (OCT-organic cation transporter) 1. Čeprav se aktivno tubularno izloča, GS-331007 ni substrat za ledvične prenašalce, vključno s prenašalcem organskih anionov (OAT-organic anion transporter) 1 ali 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP ali MATE1. Sofosbuvir in GS-331007 nista zaviralca prenašalcev zdravil P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 in OCT1. GS-331007 ni zaviralec OAT1, OCT2 in MATE1.

Vezava sofosbuvirja na beljakovine pri človeku je približno 85-odstotna (podatki ex vivo), ni pa odvisna od koncentracije zdravila v razponu od 1 µg/ml do 20 µg/ml. V plazmi pri človeku je bila vezava presnovka GS-331007 na beljakovine minimalna. Po enem 400-miligramskem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja pri zdravih osebah je bilo razmerje radioaktivnosti ¹⁴C v krvi in plazmi približno 0,7.

Biotransformacija

Sofosbuvir se obširno presnovi v jetrih, kjer tvori v farmakološko aktivni nukleozidni analog trifosfat GS-461203. Pot presnovne aktivacije vključuje sekvenčno hidrolizo karboksil-esternege dela, ki jo katalizira humani katepsin A (CatA) ali karboksilesteraza 1 (CES1) in cepitev fosforamidata z nukleotid-vezajočo beljakovino s histidinsko triado 1 (HINT1-histidine triad nucleotide-binding protein 1), čemur sledi fosforilacija po biosintezni poti pirimidinskih nukleotidov. Defosforilacija povzroči nastanek nukleozidnega presnovka GS-331007, ki ga ni mogoče učinkovito ponovno refosforilati in ki *in vitro* ni aktiven proti HCV. Sofosbuvir in GS-331007 nista substrata ali zaviralca UGT1A1 ali encimov CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6.

Po enkratnem 400-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja je sofosbuvir prispeval približno 4 % sistemske izpostavljenosti z zdravilom povezanega materiala (vsota vrednosti AUC sofosbuvirja in njegovih presnovkov, prilagojenih glede na molekulsko maso), GS-331007 pa > 90 %.

Izločanje

Po enkratnem 400-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja je bil povprečni skupni delež odmerka, ki so ga izolirali, višji kot 92 %, pri čemer ga je bilo 80 % izoliranega v urinu, 14 % v blatu in 2,5 % v izdihanemu zraku. Večina odmerka sofosbuvirja, izoliranega v urinu, je bila GS-331007 (78 %), medtem ko je bilo 3,5 % izoliranega kot sofosbuvir. Ta podatek kaže, da je ledvični očistek glavna pot izločanja za GS-331007, pri čemer se velik del aktivno izloči. Mediani končni razpolovni čas za sofosbuvir je bil 0,4 ure, za GS-331007 pa 27 ur.

Linearnost/nelinearnost

Linearnost odmerka sofosbuvirja in njegovega primarnega presnovka, GS-331007, so ocenili pri zdravih teščajih osebah. Vrednosti AUC za Sofosbuvir in GS-331007 sta skoraj sorazmerni z odmerkom v razponu odmerka od 200 mg do 400 mg.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Spol in rasa

Klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik zaradi spola ali rase za sofosbuvir in GS-331007 niso ugotovili.

Starejši bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih, okuženih s HCV, je pokazala, da znotraj analiziranega starostnega razpona (19 do 75 let) starost ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sofosbuvirju in GS-331007. Klinične študije za sofosbuvir so vključevale 65 bolnikov, starih 65 let in več. Stopnje odziva, ki so jih opazili pri bolnikih, starejših od 65 let, so bile podobne kot pri mlajših bolnikih v vseh skupinah zdravljenja.

Ledvična okvara

Povzetek učinka različnih stopenj ledvične okvare na izpostavljenost sestavinam sofosbuvirja in GS-331007 v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic, kot je opisano spodaj, so na voljo v preglednici 24.

Preglednica 24: Učinek različnih stopenj ledvične okvare na izpostavljenosti (AUC) sofosbuvirju in GS-331007 v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic

	Osebe, negativne za HCV					Osebe, okužene s HCV	
	Blaga ledvična okvara (eGFR ≥ 50 in < 80 ml/min/1,73 m ²)	Zmerna ledvična okvara (eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m ²)	Huda ledvična okvara (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD, zaradi katere je potrebna dializa		Huda ledvična okvara (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD, zaradi katere je potrebna dializa
				Odmerjeno 1 uro pred dializo	Odmerjeno 1 uro po dializi		
Sofosbuvir	1,6-krat↑	2,1-krat↑	2,7-krat↑	1,3-krat↑	1,6-krat↑	~2-krat↑	1,9-krat↑
GS-331007	1,6-krat↑	1,9-krat↑	5,5-krat↑	≥ 10 -krat↑	≥ 20 -krat↑	~7-krat↑	21-krat↑

Farmakokinetiko sofosbuvirja so preučili pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, z blago (eGFR ≥ 50 in < 80 ml/min/1,73 m²), zmerno (eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m²) in hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ter pri bolnikih z ESRD, zaradi katere je potrebna hemodializa, po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja, v primerjavi z odraslimi bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 se s hemodializo učinkovito odstrani z ekstrakcijskim razmerjem približno 53 %. Po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja se je s 4-urno hemodializo izločilo približno 18 % uporabljenega odmerka sofosbuvirja.

Pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, s hudo ledvično okvaro, zdravljenih s sofosbuvirjem 200 mg z ribavirinom (n = 10) ali sofosbuvirjem 400 mg z ribavirinom (n = 10) 24 tednov ali ledipasvirjem/sofosbuvirjem 90/400 mg (n = 18) 12 tednov, je bila farmakokinetika sofosbuvirja in GS-331007 v skladu s tisto, ki so jo opazili pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, s hudo ledvično okvaro.

Farmakokinetiko sofosbuvirja in GS-331007 so preučili pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, z ESRD, zaradi katere je potrebna dializa, zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem (n = 94) 8, 12 ali 24 tednov ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem (n = 59) 12 tednov in primerjali z bolniki brez ledvične okvare v preskušanjih 2./3. faze z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in sofosbuvirjem/velpatasvirjem (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Farmakokinetiko sofosbuvirja so proučili po 7-dnevnom odmerjanju 400 mg sofosbuvirja pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, z zmerno in hudo jetrno okvaro (stopnja B ali C po CPT). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter je bila vrednost AUC₀₋₂₄ za sofosbuvir za 126 % višja pri zmerni jetrni okvari in za 143 % višja pri hudi jetrni okvari, medtem ko je bila vrednost AUC₀₋₂₄ za

GS-331007 višja za 18 % oz. 9 %. Analiza populacijske farmakokinetike pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, je pokazala, da ciroza ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sofosbuvirju in GS-331007. Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo jetrno okvaro prilagajanje odmerka sofosbuvirja ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti sofosbuvirju in GS-331007 pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, so bile podobne kot pri odraslih iz študij 2./3. faze po dajanju sofosbuvirja. Farmakokinetike sofosbuvirja in GS-331007 pri pediatričnih bolnikih < 3 leta starosti niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Pokazalo se je, da učinkovitost v smislu hitrega virološkega odziva korelira z izpostavljenostjo sofosbuvirju in GS-331007. Vendar pa ni bilo za nobeno od teh spojin dokumentirano, da sta splošna nadomestna kazalca učinkovitosti (SVR12) pri terapevtskem odmerku 400 mg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih so veliki odmerki diastereomernih mešanic v razmerju 1:1 povzročili neželene učinke na jetra (psi) in srce (podgane) in reakcije v prebavilih (psi). Izpostavljenosti sofosbuvirju v študijah pri glodavcih ni bilo mogoče zaznati, verjetno zaradi visoke aktivnosti esteraze; vendar pa je bila izpostavljenost glavnemu presnovku GS-331007 pri odmerku, ki je povzročil neželeni učinek, 29-krat (podgana) in 123-krat (pes) večja kot je klinična izpostavljenost sofosbuvirju pri odmerku 400 mg. V študijah kronične toksičnosti pri izpostavljenostih, ki so bile 9-krat (podgana) oz. 27-krat večje od klinične izpostavljenosti, ni bilo izsledkov na jetrih ali srcu.

Sofosbuvir v nizu raziskav *in vitro* ali *in vivo* ni bil genotoksičen, vključno z bakterijskim testom mutagenosti, testom kromosomske aberacije z uporabo limfocitov humane periferne krvi in *in vivo* v testu mikronukleusa pri miših.

Študije kancerogenosti pri miših in podganah niso pokazale kancerogenega potenciala sofosbuvirja ki so ga miši dobivale v odmerkih do 600 mg/kg/dan in podgane 750 mg/kg/dan. Izpostavljenost GS-331007 v teh študijah je bila do 30-krat (miši) in 15-krat (podgane) večja, kot je klinična izpostavljenost sofosbuvirju pri odmerku 400 mg.

Sofosbuvir pri podganah ni vplival na sposobnost preživetja zarodka ali ploda ali na sposobnost razmnoževanja in v študijah razvoja pri podganah in kuncih ni bil teratogen. Niso poročali o neželenih učinkih na vedenje, razmnoževanje ali razvoj potomcev podgan. V študijah na kuncih je bila izpostavljenost sofosbuvirju 9-krat večja od pričakovane klinične izpostavljenosti. V študijah na podganah izpostavljenosti sofosbuvirju niso mogli določiti, vendar je razpon meje izpostavljenosti na podlagi glavnega presnovka pri ljudeh od 8- do 28-krat večji od klinične izpostavljenosti sofosbuvirju pri odmerku 400 mg.

Derivat sofosbuvirja je prehajal skozi placento pri nosečih podganah in v mleko doječih podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid
makrogol
smukec
rumeni železov oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

6 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete zdravila Sovaldi 400 mg so dobavljene v plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko iz polipropilena, s sušilnim sredstvom iz silikagela in poliestrskim navojem, ki vsebujejo 28 filmsko obloženih tablet.

Tablete zdravila Sovaldi 200 mg so dobavljene v plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko iz polipropilena, s poliestrskim navojem, ki vsebujejo 28 filmsko obloženih tablet.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja:

- škatle, ki vsebujejo 1 plastenko po 28 filmsko obloženih tablet
- in samo za tablete 400 mg: škatle, ki vsebujejo 84 (3 plastenke po 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. januar 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 17. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Sovaldi 150 mg obložena zrnca v vrečici

Sovaldi 200 mg obložena zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sovaldi 150 mg obložena zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 150 mg sofosbuvirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 150 mg vrečica vsebuje 173 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Sovaldi 200 mg obložena zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 200 mg sofosbuvirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 200 mg vrečica vsebuje 231 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena zrnca v vrečici

Bela do belkasta obložena zrnca v vrečici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sovaldi je indicirano v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (CHC-chronic hepatitis C) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Za aktivnost, specifično za genotip virusa hepatitisa C (HCV), glejte poglavji 4.4 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Sovaldi mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v obravnavi bolnikov s CHC.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Sovaldi pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, temelji na telesni masi (kot je podrobno navedeno v preglednici 2). Zdravilo Sovaldi se mora jemati s hrano (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Sovaldi je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili. Monoterapija z zdravilom Sovaldi se ne priporoča (glejte poglavje 5.1). Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za

zdravila, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Sovaldi. Priporočeno(a) zdravilo(a), ki se daje(jo) sočasno in trajanje zdravljenja s kombinirano terapijo z zdravilom Sovaldi so razvidni iz preglednice 1.

Preglednica 1: Priporočeno(a) zdravilo(a), ki se daje(jo) sočasno, in trajanje zdravljenja za odrasle in pediatrične bolnike, zdravljen s kombinirano terapijo z zdravilom Sovaldi

Populacija bolnikov*	Zdravljenje	Trajanje
Odrasli bolniki s CHC genotipa 1, 4, 5 ali 6	Zdravilo Sovaldi + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 tednov ^{a, b}
	Zdravilo Sovaldi + ribavirin ^c Uporablja se samo za bolnike, ki za zdravljenje s peginterferonom alfa niso primerni ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 4.4)	24 tednov
Odrasli in pediatrični bolniki, stari 3 leta in več, s CHC genotipa 2	Zdravilo Sovaldi ^d + ribavirin ^{c, e}	12 tednov ^b
Odrasli bolniki s CHC genotipa 3	Zdravilo Sovaldi + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 tednov ^b
	Zdravilo Sovaldi + ribavirin ^c	24 tednov
Pediatrični bolniki, stari 3 leta in več, s CHC genotipa 3	Zdravilo Sovaldi ^d + ribavirin ^c	24 tednov
Odrasli bolniki s CHC, ki čakajo na presaditev jeter	Zdravilo Sovaldi + ribavirin ^c	Do presaditve jeter ^f

* Vključno z bolniki, ki imajo sočasno okužbo z virusom človeške imunski pomanjkljivosti (HIV).

- Za predhodno zdravljen bolnik z okužbo s HCV genotipa 1 ni podatkov za kombinacijo zdravila Sovaldi, ribavirina in peginterferona alfa (glejte poglavje 4.4).
- Razmisliti je treba o možnem podaljšanju trajanja zdravljenja na več kot 12 tednov, vse do 24 tednov; zlasti za tiste podskupine, ki imajo enega ali več dejavnikov, v preteklosti povezanih z nižjo stopnjo odziva na zdravljenja na podlagi interferona (npr. napredovala fibroza/ciroza, visoke koncentracije virusov ob izhodišču, črna rasa, genotip ne-CC IL28B, predhodni ničelni odziv na zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom).
- Odrasli: odmerek ribavirina temelji na podlagi telesne mase ($< 75 \text{ kg} = 1.000 \text{ mg}$ in $\geq 75 \text{ kg} = 1.200 \text{ mg}$) in se daje peroralno v dveh razdeljenih odmerkih s hrano. Pediatrični bolniki: za priporočila o odmerjanju ribavirina glejte spodnjo preglednico 4.
- Za priporočila za odmerjanje zdravila Sovaldi na podlagi telesne mase pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, glejte preglednico 2.
- Za priporočila za odmerjanje ribavirina na podlagi telesne mase pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, glejte preglednico 3.
- Glejte posebne populacije bolnikov – bolniki, ki čakajo na presaditev jeter – spodaj.

Preglednica 2: Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, ki uporabljajo zdravilo Sovaldi peroralna zrnca*

Telesna masa (kg)	Odmerjanje zdravila Sovaldi peroralna zrnca	Dnevni odmerek sofosbuvirja
≥ 35	dve 200 mg vrečici zrnca enkrat na dan	400 mg/dan
17 do < 35	ena 200 mg vrečica zrnca enkrat na dan	200 mg/dan
< 17	ena 150 mg vrečica zrnca enkrat na dan	150 mg/dan

* Zdravilo Sovaldi je na voljo tudi v obliki filmsko obloženih tablet za uporabo pri pediatričnih bolnikih s CHC, starih 3 leta in več (glejte poglavje 5.1). Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za Sovaldi 200 mg ali 400 mg tablete.

Pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, se priporoča naslednje odmerjanje ribavirina, pri čemer se ribavirin razdeli v dva odmerka na dan in daje s hrano:

Preglednica 3: Smernice za odmerjanje ribavirina, če se daje v kombinaciji z zdravilom Sovaldi pediatrskim bolnikom, okuženim s HCV, starim 3 leta in več.

Telesna masa (kg)	Odmerek ribavirina*
< 47	15 mg/kg/dan
47-49	600 mg/dan
50-65	800 mg/dan
66-80	1.000 mg/dan
> 81	1.200 mg/dan

* Dnevni odmerek ribavirina temelji na telesni masi in se daje peroralno s hrano, razdeljen na dva odmerka.

Za sočasno dajanje z drugimi zdravili proti HCV z direktnim delovanjem na viruse glejte poglavje 4.4.

Prilagajanje odmerka pri odraslih

Zmanjšanje odmerka zdravila Sovaldi se ne priporoča.

Če se sofosbuvir uporablja v kombinaciji s peginterferonom alfa in ima bolnik resne neželene učinke, ki so morebiti povezani s tem zdravilom, je treba odmerek peginterferona alfa zmanjšati ali ukiniti. Za dodatne informacije o zmanjšanju in/ali ukinitvi odmerka peginterferona alfa glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za peginterferon alfa.

Če ima bolnik resen neželeni učinek, ki je lahko povezan z ribavirinom, je treba odmerek ribavirina prilagoditi ali ukiniti, kot je ustrezno, dokler neželeni učinek ne izzveni ali se njegova resnost ne zmanjša. V preglednici 4 so navedene smernice za prilagajanje in ukinitvev odmerka na podlagi bolnikovih koncentracij hemoglobina in srčnega statusa.

Preglednica 4: Smernice za prilagajanje odmerka ribavirina pri sočasnem dajanju z zdravilom Sovaldi pri odraslih

Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte odmerek ribavirina na 600 mg/dan, če:	Ukinite ribavirin, če:
Hemoglobin pri bolnikih brez bolezni srca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin pri bolnikih s stabilno boleznijo srca v anamnezi	zmanjšanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl v 4-tedenskem obdobju zdravljenja	< 12 g/dl kljub 4-tedenski uporabi zmanjšane odmerka

Če je bila uporaba ribavirina prekinjena zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti ali klinične manifestacije, se lahko znova poskusi dajanje ribavirina v odmerku 600 mg na dan, nato pa se odmerek poveča na 800 mg na dan, vendar pa se povečanje odmerka ribavirina na prvotno določen odmerek ne priporoča (1.000 mg do 1.200 mg na dan).

Prilagajanje odmerka pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več

Zmanjšanje odmerka zdravila Sovaldi se ne priporoča.

Pri bolniku, ki ima resen neželeni učinek, ki je lahko povezan z ribavirinom, je treba odmerek ribavirina prilagoditi ali ukiniti, kot je ustrezno, dokler neželeni učinek ne izzveni ali se njegova resnost ne zmanjša. Za smernice glede prilagajanja odmerka ali ukinitvev glejte navodila za predpisovanje ribavirina.

Ukinitvev odmerjanja

Ob trajni ukinitvi drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Sovaldi, je treba ukiniti tudi uporabo zdravila Sovaldi (glejte poglavje 4.4).

Bruhanje in izpušeni odmerki

Bolnikom je treba naročiti, naj vzamejo dodaten odmerek, če bruhamo v 2 urah po odmerjanju. Če se bruhanje pojavi več kot 2 uri po odmerjanju, dodaten odmerek ni potreben. Ta priporočila temeljijo na kinetiki absorpcije sofosbuvirja in GS-331007, ki kaže, da se večina odmerka absorbira v roku 2 ur po odmerjanju.

Če bolnik izpusti odmerek in je preteklo manj kot 18 ur od običajnega časa za jemanje zdravila, bolniku naročite, naj odmerek vzame takoj, ko je mogoče, nato pa naj naslednji odmerek vzame ob običajnem času. Če je preteklo več kot 18 ur, bolniku naročite, naj počaka in vzame naslednji odmerek ob običajnem času. Bolniku je treba naročiti, naj ne vzame dvojnega odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka zdravila Sovaldi ni treba prilagajati.

Podatki o varnosti so omejeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena stopnja glomerularne filtracije [eGFR-estimated glomerular filtration rate] < 30 ml/min/1,73 m²) in pri bolnikih z boleznijo ledvic v končni fazi (ESRD-end stage renal disease), zaradi katere je potrebna hemodializa. Zdravilo Sovaldi se lahko pri teh bolnikih uporablja brez prilagajanja odmerka, ko druge ustrezne možnosti zdravljenja niso na voljo (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro (stopnja A, B ali C po Child-Pugh-Turcotteu [CPT]) odmerka zdravila Sovaldi ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Varnost in učinkovitost zdravila Sovaldi pri bolnikih z dekompenzirano cirozo nista bili dokazani.

Bolniki, ki čakajo na presaditev jeter

Trajanje uporabe zdravila Sovaldi pri bolnikih, ki čakajo na presaditev jeter, naj se ravna po oceni možnih koristi in tveganj pri posamičnem bolniku (glejte poglavje 5.1).

Odrasli prejemniki presajenih jeter

Pri prejemnikih presajenih jeter se priporoča 24-tedenska uporaba zdravila Sovaldi v kombinaciji z ribavirinom. Pri odraslih se priporoča dajanje začetnega odmerka ribavirina 400 mg peroralno v dveh razdeljenih odmerkih s hrano. Če bolnik začetni odmerek ribavirina dobro prenaša, se lahko odmerek titrira na največ 1.000 do 1.200 mg na dan (1.000 mg za bolnike s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg za bolnike s telesno maso ≥ 75 kg). Če bolnik začetnega odmerka ribavirina ne prenaša dobro, je treba odmerek zmanjšati, kot je klinično indicirano na podlagi ravni hemoglobina (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija starosti < 3 leta

Varnost in učinkovitost zdravila Sovaldi pri otrocih, starih < 3 leta, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Sovaldi je treba vzeti tik pred hrano, takoj po hrani ali s hrano.

Za lažje požiranje zdravila Sovaldi peroralna zrnca lahko uporabite hrano ali vodo, kot je podrobno navedeno spodaj. Sicer pa se zdravilo Sovaldi lahko pogoltne brez hrane ali vode.

Jemanje zdravila Sovaldi zrnca s hrano za lažje požiranje

Za lažje požiranje zrnca s hrano je treba bolniku naročiti, naj zrnca potrese na eno ali več žlic mehke hrane, ki ni kisla in ima sobno ali nižjo temperaturo. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravilo Sovaldi zrnca zaužijejo v 30 minutah po tem, ko jih nežno premešajo s hrano, in naj pogoltnejo celotno količino brez žvečenja, da se izognejo grenkemu okusu. Primeri hrane, ki ni kisla, so med drugim čokoladni sirup, pretlačen krompir in sladoled.

Jemanje zdravila Sovaldi zrnca z vodo za lažje požiranje

Za jemanje z vodo je treba bolniku naročiti, da lahko zrnca da neposredno v usta in jih pogoltne z vodo.

Jemanje zdravila Sovaldi zrnca brez hrane ali vode

Za jemanje brez hrane ali vode je treba bolniku naročiti, da lahko zrnca da neposredno v usta in jih pogoltne. Bolnikom je treba naročiti, naj pogoltnejo celotno vsebino brez žvečenja (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila, ki so močni induktorji P-glikoproteina (P-gp) v črevesju (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin in šentjanževka). Sočasna uporaba bo močno zmanjšala koncentracije sofosbuvirja v plazmi in lahko povzroči izgubo učinkovitosti zdravila Sovaldi (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Dajanje zdravila Sovaldi kot monoterapija se ne priporoča, zato ga je treba predpisati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s hepatitisom C. Ob trajni ukinitvi drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Sovaldi, je treba ukiniti tudi uporabo zdravila Sovaldi (glejte poglavje 4.2). Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno predpisovanje zdravil, preden začnete s terapijo z zdravilom Sovaldi.

Huda bradikardija in srčni blok

Pri uporabi režimov zdravljenja, ki vključujejo sofosbuvir, v kombinaciji z amiodaronom so opazili življenje ogrožajoče primere hude bradikardije in srčnega bloka. Bradikardija se je praviloma pojavila v nekaj urah do nekaj dneh, vendar so opazili tudi primere z daljšim časom do pojava, večinoma do 2 tedna po uvedbi zdravljenja HCV.

Amiodaron se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Sovaldi, uporablja samo, če drugih nadomestnih antiaritmikov ne prenašajo ali če so ti pri njih kontraindicirani.

Kadar se presodi, da je sočasna uporaba amiodarona potrebna, se priporoča skrbno spremljanje delovanja srca hospitaliziranega bolnika v prvih 48 urah po sočasnem dajanju, nato pa je treba vsaj prva 2 tedna zdravljenja pri bolniku zunaj bolnišnice vsak dan spremljati srčni utrip oziroma naj to počne sam.

Zaradi dolge razpolovne dobe amiodarona je treba spremljati delovanje srca, kot je opisano zgoraj, tudi pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje z amiodaronom v zadnjih nekaj mesecih in bodo začeli zdravljenje z zdravilom Sovaldi.

Vse bolnike, ki sočasno prejemajo amiodaron ali so ga pred kratkim prejeli, je treba opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka ter jim svetovati, naj ob pojavu simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Sočasna okužba z virusoma HCV in HBV (virus hepatitisa B)

Med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravili z direktnim delovanjem na viruse so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B (HBV), nekateri primeri so bili smrtni. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja izvesti presejanje za HBV. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in zdraviti po trenutno veljavnih kliničnih smernicah.

Predhodno zdravljeni bolniki z okužbo s HCV genotipa 1, 4, 5 in 6

Zdravila Sovaldi niso preučili v študiji 3. faze pri predhodno že zdravljenih bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1, 4, 5 in 6. Zato optimalno trajanje zdravljenja pri tej populaciji ni bilo določeno (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

Razmisliti je treba o zdravljenju teh bolnikov in morebitnem podaljšanju trajanja zdravljenja s sofosbuvirjem, peginterferonom alfa in ribavirinom na več kot 12 tednov, vse do 24 tednov; zlasti za tiste podskupine, ki imajo enega ali več dejavnikov, v preteklosti povezanih z nižjo stopnjo odziva na zdravljenja na podlagi interferona (napredovala fibroza/ciroza, visoke koncentracije virusov ob izhodišču, črna rasa, genotip ne-CC IL28b).

Zdravljenje bolnikov z okužbo s HCV genotipa 5 ali 6

Klinični podatki, ki bi podprli uporabo zdravila Sovaldi pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 5 in 6, so zelo omejeni (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje brez interferona za okužbo s HCV genotipa 1, 4, 5 in 6

Režimov zdravljenja bolnikov z okužbo s HCV genotipa 1, 4, 5 in 6 brez interferona z zdravilom Sovaldi niso preučili v študijah 3. faze (glejte poglavje 5.1). Optimalni režim in optimalno trajanje zdravljenja nista bila določena. Taki režimi se lahko uporabljajo samo za bolnike, ki zdravljenja z interferonom ne prenašajo ali zanj niso primerni in ki nujno potrebujejo zdravljenje.

Sočasno dajanje z drugimi zdravili proti HCV z direktnim delovanjem na viruse

Zdravilo Sovaldi se sme dajati sočasno z drugimi zdravili z direktnim delovanjem na viruse le, če se na podlagi razpoložljivih podatkov oceni, da je korist zdravljenja večja od tveganj. Podatkov, ki bi podprli sočasno uporabo zdravila Sovaldi s telaprevirjem ali boceprevirjem, ni. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost in sočasna uporaba z ribavirinom

Pri uporabi zdravila Sovaldi v kombinaciji z ribavirinom ali s peginterferonom alfa/ribavirinom, morajo ženske v rodni dobi ali njihovi moški partnerji med zdravljenjem in še v obdobju po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo, kot je priporočeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila za ribavirin. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Uporaba z zmernimi induktorji P-gp

Zdravila, ki so zmerni induktorji P-gp v črevesju (npr. modafinil, okskarbazepin in rifapentin), lahko zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Sovaldi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba pri sladkornih bolnikih

Pri sladkornih bolnikih se lahko po začetku zdravljenja okužbe s HCV z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom izboljša nadzor nad sladkorjem, kar ima lahko za posledico simptomatsko hipoglikemijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom, je treba zlasti v prvih treh mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. O začetku zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom je treba obvestiti zdravnika, odgovornega za zdravljenje sladkorne bolezni pri zadevnem bolniku.

Ledvična okvara

Podatki o varnosti so omejeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in ESRD, zaradi katere je potrebna hemodializa. Zdravilo Sovaldi se lahko pri teh bolnikih uporablja brez prilagajanja odmerka, ko druge ustrezne možnosti zdravljenja niso na voljo (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2). Pri uporabi zdravila Sovaldi v kombinaciji z ribavirinom ali s peginterferonom alfa/ribavirinom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin za bolnike z očistkom kreatinina (CrCl) $< 50 \text{ ml/min}$ (glejte tudi poglavje 5.2).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sofosbuvir je nukleotidno predzdravilo. Po peroralni uporabi zdravila Sovaldi se sofosbuvir hitro absorbira in obsežno presnovi pri prvem prehodu skozi jetra in črevesje. Hidrolitska cepitev predzdravila v celicah, ki jo katalizirajo encimi, vključno s karboksilesterazo 1, in zaporedni fosforilacijski koraki, ki jih katalizirajo z nukleotidne kinaze, povzročijo nastanek farmakološko aktivnega uridinskega nukleozidnega analoga trifosfata. Prevladujoči neaktivni cirkulirajoči presnovek GS-331007, ki predstavlja več kot 90 % sistemske izpostavljenosti, povezane z zdravilom, nastaja zaporedno in vzporedno z nastajanjem aktivnega presnovka. Izhodiščni sofosbuvir predstavlja približno 4 % sistemske izpostavljenosti, povezane z zdravilom (glejte poglavje 5.2). V kliničnih farmakoloških študijah so sofosbuvir in GS-331007 spremljali zaradi farmakokinetičnih analiz.

Sofosbuvir je substrat prenašalca P-gp in proteina rezistence pri raku dojke (BCRP-breast cancer resistance protein), GS-331007 pa ni.

Zdravila, ki so močni induktorji P-gp v črevesju (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin in šentjanževka), lahko močno zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Sovaldi, zato je njihova uporaba z zdravilom Sovaldi kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zdravila, ki so zmerni induktorji P-gp v črevesju (npr. modafinil, okskarbazepin in rifapentin), lahko zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Sovaldi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Sočasno dajanje zdravila Sovaldi z zdravili, ki zavirajo P-gp in/ali BCRP, lahko poveča koncentracijo sofosbuvirja v plazmi brez povečanja koncentracije GS-331007 v plazmi, zato se lahko zdravilo Sovaldi daje sočasno z zaviralci P-gp in/ali BCRP. Sofosbuvir in GS-331007 nista zaviralca P-gp in BCRP, zato se ne pričakuje, da bi povečala izpostavljenost zdravilom, ki so substrati teh prenašalcev.

Pri znotrajcelični poti presnovne aktivacije sofosbuvirja posredujeta poti hidrolaze in nukleotidne fosforilacije, ki imata običajno nizko afiniteto in veliko kapaciteto, pri katerih ni verjetno, da bi nanje vplivala sočasno uporabljena zdravila (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki se zdravijo z antagonistami vitamina K

Ker se delovanje jeter v času zdravljenja z zdravilom Sovaldi lahko spremeni, se priporoča natančno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR).

Vpliv zdravil z direktnim delovanjem na viruse (DAA – *direct-acting antivirals*) na zdravila, ki se presnavljajo v jetrih

Na farmakokinetiko zdravil, ki se presnavljajo v jetrih (npr. imunosupresivi, kot so zaviralci kalcinevrina), lahko vplivajo spremembe delovanja jeter med zdravljenjem z DAA, ki so povezane z odstranitvijo virusa HCV.

Druge interakcije

Informacije o interakcijah med zdravili za zdravilo Sovaldi z možnimi sočasnimi zdravili so povzete v spodnji preglednici 5 (pri čemer je bil 90-odstotni interval zaupanja (IZ) razmerja geometričnega povprečja najmanjših kvadratov (GLSM-geometric least-squares mean) znotraj " $\leftrightarrow$ ", razširjenimi nad " $\uparrow$ " ali razširjenimi pod " $\downarrow$ " vnaprej določenih mej ekvivalentnosti). Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij.

Preglednica 5: Interakcije med zdravilom Sovaldi in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
ANALEPTIKI		
Modafinil	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> $\downarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Sovaldi z modafinilom zmanjšalo koncentracije sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva.
ANTIARITMIKI		
Amiodaron	Učinek na koncentracije amiodarona in sofosbuvirja ni znan.	Sočasno dajanje amiodarona z režimom, ki vsebuje sofosbuvir, lahko povzroči resno simptomatsko bradikardijo. Uporabite ga samo, če ni na voljo nobene druge možnosti. Kadar se to zdravilo uporablja sočasno z zdravilom Sovaldi, se priporoča skrbno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
ANTIKOAGULANTI		
Antagonisti vitamina K	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	Pri vseh antagonistih vitamina K se priporoča natančno spremljanje vrednosti INR. Razlog za to so spremembe delovanja jeter pri zdravljenju z zdravilom Sovaldi.
ANTIEPILEPTIKI		
Fenobarbital Fenitoin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> $\downarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ GS-331007 (indukcija P-gp)	Zdravilo Sovaldi je kontraindicirano v kombinaciji s fenobarbitalom in fenitoinom (glejte poglavje 4.3).
Karbamazepin	<i>Sofosbuvir</i> $\downarrow$ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) $\downarrow$ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (n/n) GS 331007 $\leftrightarrow$ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) $\leftrightarrow$ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (n/n) (indukcija P-gp)	Zdravilo Sovaldi je kontraindicirano v kombinaciji s karbamazepinom (glejte poglavje 4.3).
Okskarbazepin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> $\downarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Sovaldi z okskarbazepinom zmanjšalo koncentracije sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBakterijami		
Rifampicin ^f (600 mg enkratni odmerek)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (n/n) (indukcija P-gp)	Zdravilo Sovaldi je kontraindicirano v kombinaciji z rifampicinom (glejte poglavje 4.3).
Rifabutin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (n/n) <i>GS 331007</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (n/n) (indukcija P-gp)	Pri sočasni uporabi z rifabutinom odmerka zdravila Sovaldi ni treba prilagajati.
Rifapentin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Sovaldi z rifapentinom zmanjšalo koncentracije sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA		
Šentjanževka	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Zdravilo Sovaldi je kontraindicirano v kombinaciji s šentjanževko (glejte poglavje 4.3).
PROTIVIRUSNE UČINKOVINE PROTI HCV: ZAVIRALCI PROTEAZNE HCV		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ali BOC)	Ni podatkov o interakcijah med zdravili, kar zadeva sočasno uporabo zdravila Sovaldi z boceprevirjem ali telaprevirjem.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
Metadon ^f (vzdrževalna terapija z metadonom [30 do 130 mg/dan])	<i>R-metadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-metadon</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in metadona odmerka sofosbuvirja ali metadona ni treba prilagajati.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin ^e (600 mg enkratni odmerek)	<i>Ciklosporin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (n/n) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (n/n)	Odmerka sofosbuvirja ali ciklosporina ob uvedbi sočasnega dajanja ni treba prilagajati. Morda bo kasneje potrebno skrbno spremljanje in morebitna prilagoditev odmerka ciklosporina.
Takrolimus ^e (5 mg enkratni odmerek)	<i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (n/n) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (n/n)	Odmerka sofosbuvirja ali takrolimusa ob uvedbi sočasnega dajanja ni treba prilagajati. Morda bo kasneje potrebno skrbno spremljanje in morebitna prilagoditev odmerka takrolimusa.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
Efavirenz ^f (600 mg enkrat na dan) ^d	<i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in efavirenza odmerka sofosbuvirja ali efavirenza ni treba prilagajati.
Emtricitabin ^f (200 mg enkrat na dan) ^d	<i>Emtricitabin</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in emtricitabina odmerka sofosbuvirja ali emtricitabina ni treba prilagajati.
Dizoprosiltenofovirat ^f (245 mg enkrat na dan) ^d	<i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in dizoprosiltenofovirata odmerka sofosbuvirja ali dizoprosiltenofovirata ni treba prilagajati.
Rilpivirin ^f (25 mg enkrat na dan)	<i>Rilpivirin</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in rilpivirina odmerka sofosbuvirja ali rilpivirina ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI PROTEAZE HIV		
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir ^f (800/100 mg enkrat na dan)	<i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in darunavirja odmerka sofosbuvirja ali darunavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ni treba prilagajati.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI INTEGRAZE		
Raltegravir ^f (400 mg dvakrat na dan)	<i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (n/n) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in raltegravirja odmerka sofosbuvirja ali raltegravirja ni treba prilagajati.
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat/etinilestradiol	<i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (n/n) <i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (n/n) <i>Etinilestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in norgestimata/etinilestradiola odmerka norgestimata/etinilestradiola ni treba prilagajati.

n/n = podatkov ni na voljo/navedba ni smiselna/potrebna

- Povprečno razmerje (90-odstotni IZ) farmakokinetike sočasno uporabljenih zdravil s sofosbuvirjem ali brez njega in povprečno razmerje sofosbuvirja in GS-331007 s sočasno uporabljenimi zdravili ali brez njih. Ni učinka = 1,00
- Vse študije interakcij so opravili pri zdravih prostovoljcih
- Primerjava temelji na zgodovinskih kontrolnih podatkih
- Uporabljeno kot zdravilo Atripla
- Meje bioekvivalence 80 %-125 %
- Meje ekvivalence 70 %-143 %

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pri uporabi zdravila Sovaldi v kombinaciji z ribavirinom ali peginterferonom alfa/ribavirinom, je potrebna izjemna previdnost, da se prepreči nosečnost bolnic in partnerk bolnikov. Pri vseh živalskih vrstah, izpostavljenih ribavirinu, so dokazali pomembne teratogene in/ali embriocidne okvare (glejte poglavje 4.4). Ženske v rodni dobi ali njihovi moški partnerji morajo med zdravljenjem in še v obdobju po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo, kot je priporočeno v povzetku glavnih značilnosti za zdravilo za ribavirin. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Nosečnost

Podatkov o uporabi sofosbuvirja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Pri najvišjih testiranih odmerkih pri podganah in kuncih niso opazili učinkov na razvoj ploda. Vendar pa ni bilo povsem oceniti mogoče meja izpostavljenosti pri podganah, doseženih pri sofosbuvirju, glede na izpostavljenost pri ljudeh, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Sovaldi bolje izogibati.

Vendar obstajajo pri sočasni uporabi ribavirina s sofosbuvirjem kontraindikacije za uporabo ribavirina med nosečnostjo (glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin).

Dojenje

Ni znano, ali se sofosbuvir in njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zato se zdravila Sovaldi med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Podatki o vplivu zdravila Sovaldi na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sovaldi ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, da so med zdravljenjem s sofosbuvirjem v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom poročali o utrujenosti in motnji pozornosti, omotičnosti in zamegljenem vidu (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila pri odraslih

Ocena neželenih učinkov temelji na združenih podatkih iz petih kliničnih študij 3. faze (kontroliranih in nekontroliranih).

Zdravilo Sovaldi so proučili v kombinaciji z ribavirinom, s peginterferonom alfa ali brez njega. V tem kontekstu niso ugotovili neželenih učinkov, specifičnih za sofosbuvir. Najpogostejši neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so dobivali sofosbuvir in ribavirin ali sofosbuvir, ribavirin in peginterferon alfa, so bili utrujenost, glavobol, navzea in nespečnost.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Pri uporabi sofosbuvirja v kombinaciji z ribavirinom ali v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom so ugotovili naslednje neželene učinke zdravila (preglednica 6). Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 6: Neželeni učinki zdravila, identificirani pri sofosbuvirju v kombinaciji z ribavirinom ali s peginterferonom alfa in ribavirinom

Pogostnost	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infekcijske in parazitske bolezni:</i>		
pogosti	nazofaringitis	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		
zelo pogosti	znižana raven hemoglobina	anemija, nevtropenija, znižano število limfocitov, znižano število trombocitov
pogosti	anemija	
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>		
zelo pogosti	zmanjšan apetit ^d	zmanjšan apetit
pogosti		zmanjšanje telesne mase
<i>Psihiatrične motnje:</i>		
zelo pogosti	nespečnost	nespečnost
pogosti	depresija	depresija, anksioznost, agitacija
<i>Bolezni živčevja:</i>		
zelo pogosti	glavobol	omotičnost, glavobol
pogosti	motnje pozornosti	migrena, motnje spomina, motnje pozornosti
<i>Očesne bolezni:</i>		
pogosti		zamegljen vid
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>		
zelo pogosti		dispneja, kašelj
pogosti	dispneja, dispneja ob naporu, kašelj	dispneja ob naporu
<i>Bolezni prebavil:</i>		
zelo pogosti	navzea	driska, navzea, bruhanje
pogosti	nelagodje v trebuhu, konstipacija, dispepsija	konstipacija, suha usta, gastroezofagealni refluks
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>		
zelo pogosti	povišana raven bilirubina v krvi	povišana raven bilirubina v krvi
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>		
zelo pogosti		izpuščaj, pruritus
pogosti	alopecija, suha koža, pruritus	alopecija, suha koža
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>		
zelo pogosti		artralgija, mialgija
pogosti	artralgija, bolečine v hrbtu, mišični krči, mialgija	bolečine v hrbtu, mišični krči
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>		
zelo pogosti	utrujenost, razdražljivost	mrzlica, utrujenost, gripi podobna bolezen, razdražljivost, bolečine, pireksija
pogosti	pireksija, astenija	bolečine v prsih, astenija

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. Zmanjšan apetit so opredelili kot neželeni učinek zdravila Sovaldi v kombinaciji s peroralno raztopino ribavirina pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do <12 let.

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčne aritmije

Pri uporabi režimov zdravljenja, ki vključujejo sofosobuvir v kombinaciji z amiodaronom in/ali drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolezni kože

Pogostnost neznana: Stevens-Johnsonov sindrom

Druge posebne populacije

Sočasna okužba z virusoma HIV in HCV

Profil varnosti sofosbuvirja in ribavirina pri odraslih bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HCV in HIV, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri bolnikih, okuženih samo z virusom HCV, zdravljenih s sofosbuvirjem in ribavirinom v kliničnih študijah 3. faze (glejte poglavje 5.1).

Bolniki, ki čakajo na presaditev jeter

Profil varnosti sofosbuvirja in ribavirina pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HCV, pred presaditvijo jeter, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri bolnikih, zdravljenih s sofosbuvirjem in ribavirinom v kliničnih študijah 3. faze (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z okvaro ledvic

Kombinacijo s fiksnim odmerkom sofosbuvirja in ledipasvirja so v odprti študiji (študija 0154) 12 tednov dajali 18 bolnikom s CHC genotipa 1 in hudo okvaro ledvic. Varnost kombinacije s fiksnim odmerkom sofosbuvirja in ledipasvirja ali velpatasvirja so preučili pri 154 bolnikih z ESRD, ki so potrebovali dializo (študija 4062 in študija 4063). V teh pogojih se je izpostavljenost presnovku sofosbuvirja GS-331007 povečala za 20-krat, kar je preseglo ravni, pri katerih so v predkliničnih preskušanjih opazili neželene učinke. V tem omejenem naboru podatkov klinične varnosti stopnja neželenih učinkov in smrti ni bila očitno večja od tiste, ki je pričakovana pri bolnikih z ESRD.

Odrasli prejemniki presajenih jeter

Profil varnosti sofosbuvirja in ribavirina pri odraslih prejemnikih presajenih jeter s kroničnim hepatitisom C je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri bolnikih, zdravljenih s sofosbuvirjem in ribavirinom v kliničnih študijah 3. faze (glejte poglavje 5.1). V študiji 0126 so bila med zdravljenjem zelo pogosta zmanjšanja hemoglobina, pri čemer je prišlo pri 32,5 % (13/40 bolnikov) do zmanjšanja hemoglobina na < 10 g/dl, pri 1 osebi celo do zmanjšanja na < 8,5 g/dl. Osem bolnikov (20 %) je prejelo epoetin in/ali krvi pripravek. Pri 5 bolnikih (12,5 %) so uporabo študijskega zdravila zaradi neželenih učinkov ukiniteli, prilagodili ali prekinili.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Sovaldi pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, temeljita na podatkih za 106 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Sovaldi in ribavirinom 12 tednov (bolniki z genotipom 2) oz. 24 tednov (bolniki z genotipom 3) v odprtem kliničnem preskušanju 2. faze. Neželenih učinkov, specifičnih za zdravilo Sovaldi, niso ugotovili. Neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili na splošno skladni s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah zdravila Sovaldi z ribavirinom pri odraslih (glejte preglednico 6). Zmanjšan apetit je bil zelo pogost neželeni učinek zdravila Sovaldi pri uporabi v kombinaciji s peroralno raztopino ribavirina pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do <12 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Najvišji dokumentirani odmerek sofosbuvirja je bil en sam supratrapevtski odmerek sofosbuvirja 1.200 mg, ki ga je dobilo 59 zdravih prostovoljcev. V tej študiji ob tej ravni odmerka niso opazili neugodnih učinkov, neželeni učinki pa so bili po pogostnosti in resnosti podobni tistim, ki so jih poročali v skupinah, zdravljenih s placebom in sofosbuvirjem 400 mg. Učinki višjih odmerkov so neznan.

Specifični antidot za prevelik odmerek zdravila Sovaldi ni na voljo. Pri bolnikih, ki so prejeli prevelik odmerek, je treba spremljati znake toksičnosti. Zdravljenje prevelikega odmerka z zdravilom Sovaldi je sestavljeno iz splošnih podpornih ukrepov, ki vključujejo spremljanje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja bolnika. Hemodializa lahko učinkovito odstrani (53-odstotno ekstrakcijsko razmerje) prevladujoči cirkulirajoči presnovek GS-331007. S 4-urno hemodializo se je izločilo približno 18 % uporabljenega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravilo z direktnim delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AP08

Mehanizem delovanja

Sofosbuvir je pan-genotipski zaviralec RNA polimeraze HCV NS5B, odvisne od RNA, ki je bistvena za replikacijo virusa. Sofosbuvir je nukleotidno predzdravilo, ki se znotraj celice presnavlja in tvori farmakološko aktivni uridinski analog trifosfat (GS-461203), ki ga polimeraza NS5B lahko vgradi v RNA HCV, in deluje kot terminator verige. V biokemičnem testu je GS-461203 zavrl aktivnost polimeraze rekombinantnega NS5B HCV genotipa 1b, 2a, 3a in 4a z vrednostjo 50-odstotne inhibitorne koncentracije (IC_{50}) v razponu od 0,7 do 2,6 μM . GS-461203 (aktivni presnovek sofosbuvirja) ni zaviralec DNA in RNA polimeraz pri človeku in ne zavira mitohondrijske RNA polimeraze.

Protivirusna aktivnost

V replikonskem sistemu HCV so bile vrednosti učinkovite koncentracije (EC_{50}) sofosbuvirja proti replikonom polne dolžine genotipa 1a, 1b, 2a, 3a in 4a kot sledi: 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 oz. 0,04 μM ; vrednosti EC_{50} sofosbuvirja proti himeričnim replikonom 1b, ki kodirajo NS5B iz genotipa 2b, 5a ali 6a, pa so bile od 0,014 do 0,15 μM . Povprečje $\pm$ SD EC_{50} za sofosbuvir proti himeričnim replikonom, ki kodirajo zaporedje NS5B iz kliničnih izolatov, je bilo $0,068 \pm 0,024 \mu M$ za genotip 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu M$ za genotip 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu M$ za genotip 2 ($n = 15$) in $0,085 \pm 0,034 \mu M$ za genotip 3a ($n = 106$). V teh testih je bila protivirusna aktivnost sofosbuvirja *in vitro* proti manj pogostim genotipom 4, 5 in 6 podobna tisti, ki so jo opazili za genotipe 1, 2 in 3.

Prisotnost 40 % humanega seruma ni vplivala na aktivnost sofosbuvirja proti HCV.

Odpornost

V celični kulturi

Replikoni HCV z zmanjšano dovzetnostjo za sofosbuvir so bili izbrani v celični kulturi za več genotipov, vključno z 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a in 6a. Zmanjšana dovzetnost za sofosbuvir je bila povezana s primarno substitucijo S282T v polimerazi NS5B v vseh preučevanih genotipih replikona. Usmerjena mutageneza substitucije S282T v replikonih 8 genotipov je doprinesla k 2- do 18-krat zmanjšani dovzetnosti za sofosbuvir in zmanjšala replikacijsko sposobnost virusa za 89 % do 99 % v primerjavi z ustreznim nemutiranim tipom virusa. V biokemičnem testu je rekombinantna polimeraza

NS5B genotipov 1b, 2a, 3a in 4a z izraženo substitucijo S282T pokazala zmanjšano dovzetnost za GS-461203 v primerjavi z nemutiranimi tipi virusa.

V kliničnih študijah – odrasli

V združeni analizi 991 bolnikov, ki so prejeli sofosbuvir v študijah 3. faze, je bilo 226 bolnikov primernih za analizo odpornosti zaradi virološkega neuspeha ali predčasne prekinitve uporabe preiskovanega zdravila in zaradi HCV RNA > 1.000 i.e./ml. Zaporedja NS5B po izhodišču so bila na voljo za 225 od 226 bolnikov, s podatki karakterizacije strukture genoma (deep sequencing) (mejna vrednost testa 1 %) za 221 od teh bolnikov. Substitucije S282T, povezane z odpornostjo na sofosbuvir, s karakterizacijo strukture genoma ali karakterizacijo nukleotidnih sledi genoma niso odkrili pri nobenem od teh bolnikov. Substitucijo S282T so v NS5B odkrili pri eni sami osebi, ki je prejela monoterapijo z zdravilom Sovaldi v študiji 2. faze. Ta oseba je bila ob izhodišču nosilec < 1 % HCV S282T in je razvila S282T (> 99 %) 4 tedne po zdravljenju, kar je povzročilo 13,5-kratno spremembo EC₅₀ za sofosbuvir in zmanjšalo replikacijsko sposobnost virusa. Substitucija S282T se je v naslednjih 8 tednih spremenila nazaj v nemutiran tip in je s karakterizacijo strukture genoma 12 tednov po zdravljenju ni bilo več mogoče zaznati.

V kliničnih študijah 3. faze so odkrili dve substituciji NS5B, L159F in V321A, v vzorcih relapsa po zdravljenju več bolnikov, okuženih z virusom HCV genotipa 3. Premika fenotipske dovzetnosti za sofosbuvir ali ribavirin pri izolatih oseb s temi substitucijami niso odkrili. S podatki karakterizacije strukture genoma med zdravljenjem so pri osebah pred presaditvijo z delnim odzivom na zdravljenje odkrili tudi substituciji S282R in L320F. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

Učinki izhodiščnega polimorfizma HCV na izid zdravljenja

Odrasli bolniki

Izhodiščna zaporedja NS5B so pridobili za 1.292 bolnikov iz študij 3. faze z določanjem populacijskega zaporedja genoma, pri čemer substitucije S282T niso odkrili pri nobeni osebi, za katero je bilo na voljo izhodiščno zaporedje. V analizi, s katero so ocenjevali učinek izhodiščnega polimorfizma na izid zdravljenja, niso opazili pomembne povezave med prisotnostjo katere koli od različnih proteaze NS5B v virusu HCV ob izhodišču in izidom zdravljenja.

Pediatrična populacija

Prisotnost RAV NS5B ni vplivala na izid zdravljenja, vsi bolniki z izhodiščnimi RAV NS5B nukleozidnega zaviralca so po zdravljenju s sofosbuvirjem dosegli SVR.

Navzkrižna odpornost

Replikoni HCV z izraženo substitucijo S282T, povezano z odpornostjo na sofosbuvir, so bili v celoti dovzetni za druge razrede učinkovin proti HCV. Sofosbuvir je ohranil aktivnost proti substitucijama NS5B L159F in L320F, povezanima z odpornostjo na druge nukleozidne zaviralce. Sofosbuvir je bil povsem aktiven pri substitucijah, povezanih z odpornostjo na druga zdravila z direktnim delovanjem na viruse z različnimi mehanizmi delovanja, kot so nenukleozidni zaviralci NS5B, zaviralci proteaze NS3 in zaviralci NS5A.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost sofosbuvirja so ocenili v petih študijah 3. faze pri skupaj 1.568 odraslih bolnikih s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 do 6. Eno študijo so opravili pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili, s kroničnim hepatitisom C genotipa 1, 4, 5 ali 6 v kombinaciji s peginterferonom alfa 2a in ribavirinom. Druge štiri študije pa so opravili pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C genotipa 2 ali 3 v kombinaciji z ribavirinom, in sicer eno študijo z bolniki, ki se predhodno še niso zdravili, eno študijo z bolniki, ki niso prenašali interferona ali za zdravljenje z njim niso bile primerni ali voljni, eno študijo z bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z režimom na podlagi interferona, in eno študijo z vsemi bolniki, ne glede na predhodno anamnezo zdravljenja ali zmožnost zdravljenja z interferonom. Bolniki v teh študijah so imeli kompenzirano bolezen jeter, vključno s cirozo. Sofosbuvir so dajali v odmerku 400 mg enkrat na dan. Odmerek ribavirina je bil določen na podlagi telesne mase in je znašal

1.000-1.200 mg na dan, uporabljen v dveh razdeljenih odmerkih, odmerek peginterferona alfa 2a pa je bil, kjer je bil uporabljen, 180 µg na teden. Trajanje zdravljenja je bilo določeno za vsako študijo in se ni usmerjalo glede na ravni RNA HCV bolnikov (brez algoritma, vodenega z odzivi).

Vrednosti RNA HCV v plazmi so izmerili med kliničnimi študijami s testom COBAS TaqMan za virus HCV (različica 2.0), za uporabo s sistemom High Pure System. Test je imel spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ-lower limit of quantification) 25 i.e./ml. Trajni virološki odziv (SVR-sustained virologic response) je bil primarni opazovani dogodek za ugotovitev stopnje ozdravljenja HCV za vse študije, ki je bil opredeljen kot RNA HCV manj kot LLOQ 12 tednov po koncu zdravljenja (SVR12).

Klinične študije pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C genotipa 1, 4, 5 in 6

Odrasli bolniki, ki se predhodno še niso zdravili – NEUTRINO (študija 110)

Študija NEUTRINO je bila odprta študija z enim krakom, v kateri so ocenili 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem v kombinaciji s peginterferonom alfa 2a in ribavirinom pri zdravljenju bolnikov z okužbo s HCV genotipa 1, 4, 5 ali 6, ki se predhodno še niso zdravili.

Mediana starost zdravljenih bolnikov (n = 327) je bila 54 let (razpon: 19 do 70); 64 % bolnikov je bilo moških; 79 % je bilo belcev; 17 % je bilo črne rase; 14 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil 29 kg/m² (razpon: 18 do 56 kg/m²); 78 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od 6 log₁₀ i.e./ml; 17 % jih je imelo cirozo; 89 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 11 % jih je imelo HCV genotipa 4, 5 ali 6. V preglednici 7 so predstavljene stopnje odziva za skupino, zdravljeno s sofosbuvirjem + peginterferonom alfa + ribavirinom.

Preglednica 7: Stopnje odziva v študiji NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 tednov (n = 327)
Celokupni SVR12	91 % (296/327)
Izid za bolnike brez SVR12	
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/327
Relaps ^a	9 % (28/326)
Drugo ^b	1 % (3/327)

a. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

Stopnje odzivov za izbrane podskupine so prisotne v preglednici 8.

Preglednica 8: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine v študiji NEUTRINO

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

Stopnje SVR12 so bile podobne pri bolnikih z izhodiščnim alelom C/C IL28B [94/95 (99 %)] in alelom ne-C/C (C/T ali T/T) [202/232 (87 %)].

27/28 bolnikov s HCV genotipa 4 je doseglo SVR12. V tej študiji je en sam oseba z okužbo s HCV genotipa 5 in vseh 6 bolnikov z okužbo s HCV genotipa 6 doseglo SVR12.

Klinične študije pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C genotipa 2 in 3

Odrasli, ki se predhodno še niso zdravili – FISSION (študija 1231)

Študija FISSION je bila randomizirana, odprta, z aktivno učinkovino kontrolirana študija, v kateri so ocenili 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem in ribavirinom v primerjavi s 24-tedenskim zdravljenjem s peginterferonom alfa 2a in ribavirinom za zdravljenje bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili, z okužbo s HCV genotipa 2 ali 3. Odmerki ribavirina, ki so jih uporabili v kraku sofosbuvir + ribavirin, so temeljili na telesni masi in so bili 1.000-1.200 mg/dan, v kraku peginterferon alfa 2a + ribavirin pa 800 mg/dan, neodvisno od telesne mase. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 in stratificirani glede na cirozo (prisotnost v primerjavi z odsotnostjo), genotip HCV (2 v primerjavi s 3) in raven RNA HCV ob izhodišču ($< 6 \log_{10}$ i.e./ml v primerjavi z $\geq 6 \log_{10}$ i.e./ml). Bolniki s HCV genotipa 2 ali 3 so bili vključeni v razmerju približno 1:3.

Mediana starost zdravljenih bolnikov ($n = 499$) je bila 50 let (razpon: 19 do 77); 66 % bolnikov je bilo moških; 87 % je bilo belcev; 3 % so bili črne rase; 14 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil 28 kg/m^2 (razpon: 17 do 52 kg/m^2); 57 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od $6 \log_{10}$ i.e./ml; 20 % jih je imelo cirozo; 72 % jih je imelo HCV genotipa 3. V preglednici 9 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljene s sofosbuvirjem + ribavirinom in peginterferonom alfa + ribavirinom.

Preglednica 9: Stopnje odziva v študiji FISSION

	SOF+RBV 12 tednov (n = 256)^a	PEG+RBV 24 tednov (n = 243)
Celokupni SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotip 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotip 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Izid za bolnike brez SVR12		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Relaps ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Drugo ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. Analiza učinkovitosti vključuje 3 bolnike z okužbo s HCV z rekombinantnim genotipom 2/1.

b. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV $< \text{LLOQ}$ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

c. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

Razlika v stopnjah celokupnega SVR12 med skupinami, zdravljenimi s sofosbuvirjem + ribavirinom in peginterferonom alfa + ribavirinom, je bila 0,3 % (95-odstotni interval zaupanja: -7,5 % do 8,0 %), študija pa je izpolnjevala vnaprej določene kriterije neinferiornosti.

Stopnje odziva za bolnike s cirozo ob izhodišču so predstavljene v preglednici 10 po genotipu HCV.

Preglednica 10: Stopnje SVR12 po cirozi in genotipu v študiji FISSION

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

a. Analiza učinkovitosti vključuje 3 bolnike z okužbo s HCV z rekombinantnim genotipom 2/1.

Odrasli, ki niso prenašali interferona, niso bili primerni ali voljni – POSITRON (študija 107)

Študija POSITRON je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, v kateri so ocenili 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem in ribavirinom (n = 207) v primerjavi s placebom (n = 71) pri bolnikih, ki interferona ne prenašajo oz. niso primerni ali voljni. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 3:1 in stratificirani glede na cirozo (prisotnost v primerjavi z odsotnostjo).

Mediana starost zdravljenih bolnikov (n = 278) je bila 54 let (razpon: 21 do 75); 54 % bolnikov je bilo moških; 91 % je bilo belcev; 5 % je bilo črne rase; 11 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil 28 kg/m² (razpon: 18 do 53 kg/m²); 70 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od 6 log₁₀ i.e./ml; 16 % jih je imelo cirozo; 49 % jih je imelo HCV genotipa 3. Razmerje med bolniki, ki so interferona niso prenašali, niso bili primerni oz. voljni, je bilo 9 %, 44 % in 47 %. Največ bolnikov se predhodno še ni zdravilo zaradi HCV (81,3 %). V preglednici 11 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljenje s sofosbuvirjem + ribavirinom in za placebo.

Preglednica 11: Stopnje odziva v študiji POSITRON

	SOF+RBV 12 tednov (n = 207)	Placebo 12 tednov (n = 71)
Celokupni SVR12	78 % (161/207)	0/71
Genotip 2	93 % (101/109)	0/34
Genotip 3	61 % (60/98)	0/37
Izid za bolnike brez SVR12		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/207	97 % (69/71)
Relaps ^a	20 % (42/205)	0/0
Drugo ^b	2 % (4/207)	3 % (2/71)

a. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

Stopnja SVR12 v skupini, zdravljeni s sofosbuvirjem + ribavirinom, je bila statistično značilna v primerjavi s placebom (p < 0,001).

V preglednici 12 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo in razvrstitev glede na interferon.

Preglednica 12: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine po genotipu v študiji POSITRON

	SOF+RBV 12 tednov	
	Genotip 2 (n = 109)	Genotip 3 (n = 98)
Ciroza		
Ne	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Da	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Razvrstitev glede na interferon		
Neprimerni	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Ne prenašajo	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Niso voljni	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Predhodno zdravljeni odrasli – študija FUSION (študija 108)

Študija FUSION je bila randomizirana, dvojno slepa študija, v kateri so ocenili 12- ali 16-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem in ribavirinom pri bolnikih, ki niso dosegli SVR s predhodnim zdravljenjem na podlagi interferona (bolniki z relapsom ali neodzivni bolniki). Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 in stratificirani glede na cirozo (prisotnost v primerjavi z odsotnostjo) in genotip HCV (2 v primerjavi s 3).

Mediana starost zdravljenih bolnikov (n = 201) je bila 56 let (razpon: 24 do 70); 70 % bolnikov je bilo moških; 87 % je bilo belcev; 3 % so bili črne rase; 9 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil 29 kg/m² (razpon: 19 do 44 kg/m²); 73 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od 6 log₁₀ i.e./ml; 34 % jih je imelo cirozo; 63 % jih je imelo HCV genotipa 3; 75 % jih je imelo predhodno relaps. V preglednici 13 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljene s sofosbuvirjem + ribavirinom za 12 tednov in 16 tednov.

Preglednica 13: Stopnje odziva v študiji FUSION

	SOF+RBV 12 tednov (n = 103)^a	SOF+RBV 16 tednov (n = 98)^a
Celokupni SVR12	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotip 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotip 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Izid za bolnike brez SVR12		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/103	0/98
Relaps ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Drugo ^c	3 % (3/103)	0/98

a. Analiza učinkovitosti vključuje 6 bolnikov z okužbo s HCV z rekombinantnim genotipom 2/1.

b. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

c. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

V preglednici 14 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo in odziv na predhodno zdravljenje HCV.

Preglednica 14: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine po genotipu v študiji FUSION

	Genotip 2		Genotip 3	
	SOF+RBV 12 tednov (n = 39)	SOF+RBV 16 tednov (n = 35)	SOF+RBV 12 tednov (n = 64)	SOF+RBV 16 tednov (n = 63)
Ciroza				
Ne	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Da	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Odziv na predhodno zdravljenje HCV				
Bolniki z relapsom	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Neodzivni bolniki	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Predhodno nezdravljeni in predhodno zdravljeni odrasli – VALENCE (študija 133)

VALENCE je bila študija 3. faze, v kateri so ocenili sofosbuvir v kombinaciji z ribavirinom na podlagi telesne mase za zdravljenje okužbe s HCV genotipa 2 ali 3 pri predhodno nezdravljenih bolnikih ali pri bolnikih, ki niso dosegli SVR s predhodnim zdravljenjem na podlagi interferona, vključno z bolniki s kompenzirano cirozo. Študija je bila zasnovana kot neposredna primerjava 12-tedenske uporabe sofosbuvirja in ribavirina v primerjavi s placebom. Vendar pa je bila študija na podlagi nastalih podatkov razkrita in vsi bolniki s HCV genotipa 2 so še naprej 12 tednov prejeli sofosbuvir in ribavirin, medtem ko se je zdravljenje za bolnike s HCV genotipa 3 podaljšalo na 24 tednov. 11 bolnikov s HCV genotipa 3 je v času spremembe že zaključilo 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem in ribavirinom.

Mediana starost zdravljenih bolnikov (n = 419) je bila 51 let (razpon: 19 do 74); 60 % bolnikov je bilo moških; mediani indeks telesne mase je bil 25 kg/m² (razpon: 17 do 44 kg/m²); povprečna raven RNA HCV ob izhodišču je bila 6,4 log₁₀ i.e./ml; 21 % jih je imelo cirozo; 78 % jih je imelo HCV

genotipa 3; 65 % jih je imelo predhodno relaps. V preglednici 1 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljene s sofosbuvirjem + ribavirinom za 12 tednov in 24 tednov.

V preglednice niso vključene osebe, ki so dobivali placebo, saj noben ni dosegel SVR12.

Preglednica 15: Stopnje odziva v študiji VALENCE

	Genotip 2 SOF+RBV 12 tednov (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 12 tednov (n = 11)	Genotip 3 SOF+RBV 24 tednov (n = 250)
Celokupni SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Izid za bolnike brez SVR12			
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Relaps ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Drugo ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

a. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

V preglednici 16 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo in izpostavljenost predhodnemu zdravljenju HCV.

Preglednica 16: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine po genotipu v študiji VALENCE

	Genotip 2 SOF+RBV 12 tednov (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 24 tednov (n = 250)
Predhodno nezdravljeni	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Brez ciroze	97 % (29/30)	93 % (86/92)
S cirozo	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Predhodno zdravljeni	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Brez ciroze	91 % (30/33)	85 % (85/100)
S cirozo	88 % (7/8)	60 % (27/45)

Ujemanje med SVR12 in SVR24

Ujemanje med SVR12 in SVR24 (SVR 24 tednov po koncu zdravljenja) po zdravljenju s sofosbuvirjem v kombinaciji z ribavirinom ali ribavirinom in pegiliranim interferonom kaže pozitivno napovedno vrednost 99 % in negativno napovedno vrednost 99 %.

Klinična učinkovitost in varnost pri posebnih populacijah

Odrasli bolniki s sočasno okužbo z virusoma HCV in HIV – PHOTON-1 (študija 123)

Sofosbuvir so preučili v odprti klinični študiji, v kateri so ocenjevali varnost in učinkovitost 12- ali 24-tedenskega zdravljenja s sofosbuvirjem in ribavirinom pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C genotipa 1, 2 ali 3, sočasno okuženih z virusom HIV-1. Bolniki z genotipom 2 in 3 bodisi predhodno še niso bili zdravljeni ali pa so bili, medtem ko bolniki z genotipom 1 predhodno še niso bili zdravljeni. Zdravljenje je trajalo 12 tednov pri predhodno nezdravljenih bolnikih z okužbo s HCV genotipa 2 ali 3 in 24 tednov pri predhodno zdravljenih bolnikih z okužbo s HCV genotipa 3 in bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1. Bolniki so prejeli 400 mg sofosbuvirja in odmerke ribavirina na podlagi telesne mase (1.000 mg za bolnike s telesno maso < 75 kg ali 1.200 mg za bolnike s telesno maso ≥ 75 kg). Bolniki bodisi niso prejeli protiretrovirusne terapije s številom celic CD4⁺ > 500 celic/mm³ ali so imeli HIV-1 z virološko supresijo s številom celic CD4⁺ > 200 celic/mm³. 95 % bolnikov je v času vključitve prejelo protiretrovirusno terapijo. Predhodni podatki SVR12 so na voljo za 210 bolnikov.

V preglednici 17 so predstavljene stopnje odziva po genotipu in izpostavljenost predhodnemu zdravljenju HCV.

Preglednica 17: Stopnje odziva v študiji PHOTON-1

	Genotip 2/3 predhodno nezdravljeni SOF+RBV 12 tednov (n = 68)	Genotip 2/3 predhodno zdravljeni SOF+RBV 24 tednov (n = 28)	Genotip 1 predhodno nezdravljeni SOF+RBV 24 tednov (n = 114)
Celokupni SVR12	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Izid za bolnike brez SVR12			
Virološki neuspeh med zdravljenjem	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Relaps ^a	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Drugo ^b	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

a. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR12 in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

V preglednici 18 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo.

Preglednica 18: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine po genotipu v študiji PHOTON-1

	HCV genotipa 2		HCV genotipa 3	
	SOF+RBV 12 tednov predhodno nezdravljeni (n = 26)	SOF+RBV 24 tednov predhodno zdravljeni (n = 15)	SOF+RBV 12 tednov predhodno nezdravljeni (n = 42)	SOF+RBV 24 tednov predhodno zdravljeni (n = 13)
Skupaj	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Brez ciroze	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Ciroza	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

Odrasli bolniki, ki čakajo na presaditev jeter – študija 2025

Sofosbuvir so preučili pri bolnikih, okuženih z virusom HCV, pred načrtovano transplantacijo jeter v odprti klinični študiji, v kateri so ocenjevali varnost in učinkovitost sofosbuvirja in ribavirina, ki so ga dajali pred presaditvijo, da se prepreči ponovna okužba s HCV po presaditvi. Primarni opazovani dogodek študije je bil virološki odziv po presaditvi (pTVR-post-transplant virologic response; RNA HCV < LLOQ 12 tednov po presaditvi). Bolniki, okuženi s HCV, neodvisno od genotipa, s hepatoceličnim karcinomom (HCC-hepatocellular carcinoma), ki so izpolnjevali kriterije po lestvici MILAN, so prejeli 400 mg sofosbuvirja in 1.000-1.200 mg ribavirina na dan za največ 24 tednov, naknadno popravljeno na 48 tednov, ali do presaditve jeter, kar je bilo prej. Vmesno analizo so opravili pri 61 bolnikih, ki so prejeli sofosbuvir in ribavirin; večina bolnikov je imela HCV genotipa 1, 44 bolnikov je imelo stopnjo A po CPT in 17 bolnikov je imelo stopnjo B po CPT. Med temi 61 bolniki je imelo 44 bolnikov presaditev jeter po do 48 tednih zdravljenja s sofosbuvirjem in ribavirinom; 41 jih je imelo RNA HCV < LLOQ v času presaditve. Stopnje virološkega odziva za prvih 41 bolnikov s presaditvijo, z RNA HCV < LLOQ, so navedene v preglednici 19. Trajanje virusne supresije pred presaditvijo je bilo dejavnik, ki je najbolj napovedal pTVR pri osebah z RNA HCV < LLOQ ob času presaditve.

Preglednica 19: Virološki odziv po presaditvi pri bolnikih z RNA HCV < LLOQ v času presaditve jeter

	12. teden po presaditvi (pTVR)^b
Virološki odziv pri bolnikih, primernih za ocenitev ^a	23/37 (62 %)

a. Bolniki, primerni za ocenitev, so opredeljeni kot bolniki, ki so v času vmesne analize dosegli specifičirano časovno točko.

b. pTVR: virološki odziv po presaditvi (RNA HCV < LLOQ 12 tednov po posegu).

Pri bolnikih, ki so zdravljenje prekinili v 24. tednu, v skladu s protokolom, je bila stopnja relapsa 11/15.

Odrasli prejemniki presajenih jeter – študija 0126

Sofosbuvir so preučili v odprti klinični študiji, v kateri so ocenjevali varnost in učinkovitost 24-tedenskega zdravljenja s sofosbuvirjem in ribavirinom pri prejemnikih presajenih jeter s kroničnim hepatitisom C. Primerni bolniki so bili stari ≥ 18 let in so imeli presaditev jeter 6 do 150 mesecev pred presejanjem. Bolniki so imeli pri presejanju HCV RNA $\geq 10^4$ i.e./ml in dokumentirano dokazano kronično okužbo s HCV pred presaditvijo. Začetni odmerek ribavirina je bil 400 mg v dveh razdeljenih dnevni odmerkih. Če se je pri bolnikih ohranila raven hemoglobina ≥ 12 g/dl, so odmerek ribavirina povečali v 2. in 4. tednu in nato vsake 4 tedne, dokler ni bil dosežen ustrezen odmerek na podlagi telesne mase (1.000 mg na dan pri bolnikih < 75 kg, 1.200 mg na dan pri bolnikih ≥ 75 kg). Mediani odmerek ribavirina je bil 600 mg do 800 mg na dan v 4. do 24. tednu.

Vključenih je bilo štirideset bolnikov (33 z okužbo s HCV genotipa 1, 6 z okužbo s HCV genotipa 3 in 1 bolnik z okužbo s HCV genotipa 4), pri čemer je bilo pri 35 bolnikih predhodno zdravljenje na podlagi interferona neuspešno, 16 pa jih je imelo cirozo. 28 od 40 (70 %) bolnikov je doseglo SVR12: 22/33 (73 %) bolnikov z okužbo s HCV genotipa 1, 6/6 (100 %) z okužbo s HCV genotipa 3 in 0/1 (0 %) z okužbo s HCV genotipa 4. Vsi bolniki, ki so dosegli SVR12, so dosegli SVR24 in SVR48.

Pregled izidov zdravljenja glede na režime in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami

V naslednjih preglednicah (preglednica 20 do preglednice 23) so predstavljeni podatki študij 2. faze in 3. faze, ki so pomembni za odmerjanje in bodo zdravnikom pomagali pri določanju najboljšega režima za posamezne bolnike.

Preglednica 20: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipa 1

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno nezdravljeni ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj	90 % (262/292)
		Genotip 1a	92 % (206/225)
		Genotip 1b	83 % (55/66)
		Brez ciroze	93 % (253/273)
		Ciroza	80 % (43/54)
Predhodno nezdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj	76 % (87/114)
		Genotip 1a	82 % (74/90)
		Genotip 1b	54 % (13/24)
		Brez ciroze	77 % (84/109)
		Ciroza	60 % (3/5)
Predhodno nezdravljeni (QUANTUM ^b in 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj ^c	65 % (104/159)
		Genotip 1a ^c	69 % (84/121)
		Genotip 1b ^c	53 % (20/38)
		Brez ciroze ^c	68 % (100/148)
		Ciroza ^c	36 % (4/11)

n = število bolnikov z odzivom SVR12; N = skupno število bolnikov v skupini.

- Za predhodno zdravljenе bolnike z okužbo HCV genotipa 1 ni podatkov za kombinacijo sofosbuvirja, peginterferona alfa in ribavirina. Razmisliti je treba o zdravljenju teh bolnikov in morebitnem podaljšanju trajanja zdravljenja s sofosbuvirjem, peginterferonom alfa in ribavirinom na več kot 12 tednov, vse do 24 tednov; zlasti za tiste podskupine, ki imajo enega ali več dejavnikov, v preteklosti povezanih z nižjo stopnjo odziva na zdravljenja na podlagi interferona (predhodni ničelni odziv na zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom, napredovala fibroza/ciroza, visoke koncentracije virusov ob izhodišču, črna rasa, genotip ne-CC IL28B).
- To so raziskovalne študije ali študije 2. faze. Izide je treba razlagati previdno, saj so števila oseb majhna, na stopnje SVR pa lahko vpliva izbira bolnikov.
- Zbirni podatki iz obeh študij.

Preglednica 21: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipa 2

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno nezdravljeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	95 % (69/73)
		Brez ciroze	97 % (59/61)
		Ciroza	83 % (10/12)
Interferona ne prenašajo, niso primerni ali niso voljni (POSITRON)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	93 % (101/109)
		Brez ciroze	92 % (85/92)
		Ciroza	94 % (16/17)
Predhodno zdravljeni (FUSION)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	82 % (32/39)
		Brez ciroze	90 % (26/29)
		Ciroza	60 % (6/10)
Predhodno nezdravljeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	97 % (31/32)
		Brez ciroze	97 % (29/30)
		Ciroza	100 % (2/2)
Predhodno zdravljeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	90 % (37/41)
		Brez ciroze	91 % (30/33)
		Ciroza	88 % (7/8)
Predhodno zdravljeni (FUSION)	SOF+RBV 16 tednov	Skupaj	89 % (31/35)
		Brez ciroze	92 % (24/26)
		Ciroza	78 % (7/9)
Predhodno nezdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	88 % (23/26)
		Brez ciroze	88 % (22/25)
		Ciroza	100 % (1/1)
Predhodno zdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj ^a	93 % (14/15)
		Brez ciroze ^a	92 % (12/13)
		Ciroza ^a	100 % (2/2)
Predhodno nezdravljeni (ELECTRON ^b in PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj ^c	96 % (25/26)
Predhodno zdravljeni (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj	96 % (22/23)
		Brez ciroze	100 % (9/9)
		Ciroza	93 % (13/14)

n = število bolnikov z odzivom SVR12; N = skupno število bolnikov v skupini.

a. Ti podatki so predhodni.

b. To so raziskovalne študije ali študije 2. faze. Izide je treba razlagati previdno, saj so števila oseb majhna, na stopnje SVR pa lahko vpliva izbira bolnikov. V študiji ELECTRON (N = 11) je bil razpon trajanja zdravljenja s peginterferonom alfa 4–12 tednov v kombinaciji s sofosbuvirjem + ribavirinom.

c. Vsi bolniki v teh dveh študijah so bili brez ciroze.

Preglednica 22: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipa 3

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno nezdravljeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	56 % (102/183)
		Brez ciroze	61 % (89/145)
		Ciroza	34 % (13/38)
Interferona ne prenašajo, niso primerni ali niso voljni (POSITRON)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	61 % (60/98)
		Brez ciroze	68 % (57/84)
		Ciroza	21 % (3/14)
Predhodno zdravljeni (FUSION)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	30 % (19/64)
		Brez ciroze	37 % (14/38)
		Ciroza	19 % (5/26)
Predhodno zdravljeni (FUSION)	SOF+RBV 16 tednov	Skupaj	62 % (39/63)
		Brez ciroze	63 % (25/40)
		Ciroza	61 % (14/23)
Predhodno nezdravljeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj	93 % (98/105)
		Brez ciroze	94 % (86/92)
		Ciroza	92 % (12/13)

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno zdravljeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj	77 % (112/145)
		Brez ciroze	85 % (85/100)
		Ciroza	60 % (27/45)
Predhodno nezdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	67 % (28/42)
		Brez ciroze	67 % (24/36)
		Ciroza	67 % (4/6)
Predhodno zdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj ^a	92 % (12/13)
		Brez ciroze ^a	100 % (8/8)
		Ciroza ^a	80 % (4/5)
Predhodno nezdravljeni (ELECTRON ^b in PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj ^c	97 % (38/39)
Predhodno zdravljeni (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj	83 % (20/24)
		Brez ciroze	83 % (10/12)
		Ciroza	83 % (10/12)

n = število bolnikov z odzivom SVR12; N = skupno število bolnikov v skupini.

a. Ti podatki so predhodni.

b. To so raziskovalne študije ali študije 2. faze. Izide je treba razlagati previdno, saj so števila oseb majhna, na stopnje SVR pa lahko vpliva izbira bolnikov. V študiji ELECTRON (N = 11) je bil razpon trajanja zdravljenja s peginterferonom alfa 4–12 tednov v kombinaciji s sofosbuvirjem + ribavirinom.

c. Vsi bolniki v teh dveh študijah so bili brez ciroze.

Preglednica 23: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipov 4, 5 in 6

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno nezdravljeni (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj	97 % (34/35)
		Brez ciroze	100 % (33/33)
		Ciroza	50 % (1/2)

n = število bolnikov z odzivom SVR12; N = skupno število bolnikov v skupini.

Bolniki z okvaro ledvic

Študija 0154 je bila odprta klinična študija, v kateri so ocenili varnost in učinkovitost 24-tedenskega zdravljenja s sofosbuvirjem v kombinaciji z ribavirinom pri 20 bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1 ali 3 s hudo okvaro ledvic, zaradi katere ni potrebna dializa. Po zdravljenju s sofosbuvirjem 200 mg ali 400 mg v kombinaciji z ribavirinom je bila stopnja SVR12 pri bolnikih z ESRD 40 % oz. 60 %. Varnost in učinkovitost 12-tedenskega zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem pri 18 bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1, s hudo okvaro ledvic, zaradi katere ni potrebna dializa, so preučili tudi v študiji 0154. Ob izhodišču sta imela dva bolnika cirozo, povprečni eGFR pa je bil 24,9 ml/min (razpon: 9,0–39,6). SVR12 je doseglo 100 % (18/18) bolnikov, zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem.

Študija 4063 je bila odprta študija, v kateri so ocenili kombinacijo s fiksim odmerkom sofosbuvirja in ledipasvirja pri 95 bolnikih z okužbo s HCV in ESRD, zaradi katere je potrebna dializa. Stopnje SVR za skupine, zdravljene 8, 12 in 24 tednov z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, so bile 93 % (42/45), 100 % (31/31) oz. 79 % (15/19). Od sedmih bolnikov, ki niso dosegli SVR12, ni nobeden doživel virološkega neuspeha ali relapsa.

Študija 4062 je bila odprta študija, v kateri so ocenili kombinacijo s fiksim odmerkom sofosbuvirja in ledipasvirja pri 59 bolnikih z okužbo s HCV in ESRD, zaradi katere je potrebna dializa. Stopnja SVR je bila 95 % (56/59); od treh bolnikov, ki niso dosegli SVR12, je eden zaključil zdravljenje s sofosbuvirjem in velpatasvirjem ter doživel relaps.

Pediatrična populacija

Učinkovitost sofosbuvirja pri bolnikih, okuženih s HCV, starih 3 leta in več, so ocenili v odprtem kliničnem preskušanju 2. faze, v katero je bilo vključenih 106 bolnikov s kronično okužbo s HCV

genotipa 2 (n = 31) oz. genotipa 3 (n = 75). Bolniki z okužbo s HCV genotipa 2 ali 3 v preskušanju so bili zdravljeni s sofosbuvirjem in ribavirinom 12 oz. 24 tednov.

Bolniki, stari od 12 do < 18 let:

Sofosbuvir so ocenili pri 52 bolnikih, starih od 12 do < 18 let, z okužbo s HCV genotipa 2 (n = 13) oz. genotipa 3 (n = 39). Mediana starost je bila 15 let (razpon: 12 do 17); 40 % bolnikov je bilo žensk; 90 % je bilo belcev, 4 % so bili črne rase in 2 % sta bila Azijcev; 4 % so bili španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 60,4 kg/m² (razpon: 29,6 do 75,6 kg); 17 % je bilo predhodno zdravljenih; 65 % je imelo izhodiščne ravni RNA HCV 800.000 i.e./ml ali več in noben bolnik ni imel znane ciroze. Večina bolnikov (69 %) se je okužila z vertikalnim prenosom.

Celokupna stopnja SVR12 je bila 98 % (100 % [13/13] pri bolnikih z genotipom 2 in 97 % [38/39]) pri bolnikih z genotipom 3. Noben od bolnikov ni imel virološkega neuspeha ali ponovitve med zdravljenjem, en bolnik z okužbo HCV genotipa 3 je dosegel SVR4, vendar se ni vrnil na obisk SVR12.

Bolniki, stari od 6 do < 12 let:

Sofosbuvir so ocenili pri 41 bolnikih, starih od 6 do < 12 let, z okužbo s HCV genotipa 2 (n = 13) oz. genotipa 3 (n = 28). Mediana starost je bila 9 let (razpon: 6 do 11); 73 % bolnikov je bilo žensk; 71 % je bilo belcev in 20 % sta bila Azijcev; 15 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 33,7 kg/m² (razpon: 15,1 do 80,0 kg); 98 % je bilo predhodno nezdravljenih; 46 % je imelo izhodiščne ravni RNA HCV 800.000 i.e./ml ali več in noben bolnik ni imel znane ciroze. Večina bolnikov (98 %) se je okužila z vertikalnim prenosom.

Celokupna stopnja SVR12 je bila 100 % (100 % [13/13] pri bolnikih z genotipom 2 in 100 % [28/28]) pri bolnikih z genotipom 3. Noben od bolnikov ni imel virološkega neuspeha ali ponovitve med zdravljenjem.

Bolniki, stari od 3 do < 6 let:

Sofosbuvir so ocenili pri 13 bolnikih, starih od 3 do < 6 let, z okužbo s HCV genotipa 2 (n = 5) oz. genotipa 3 (n = 8). Mediana starost je bila 4 leta (razpon: 3 do 5); 77 % bolnikov je bilo žensk; 69 % je bilo belcev, 8 % je bilo črne rase in 8 % je bilo Azijcev; 8 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 16,8 kg/m² (razpon: 13,0 do 19,2 kg); 100 % je bilo predhodno nezdravljenih; 23 % je imelo izhodiščne ravni RNA HCV 800.000 i.e./ml ali več in noben bolnik ni imel znane ciroze. Večina bolnikov (85 %) se je okužila z vertikalnim prenosom.

Celokupna stopnja SVR12 je bila 92 % (80 % [4/5] pri bolnikih z genotipom 2 in 100 % [8/8]) pri bolnikih z genotipom 3. Noben od bolnikov ni imel virološkega neuspeha ali ponovitve med zdravljenjem, en bolnik z okužbo HCV genotipa 2 je po treh dneh predčasno prekinil študijsko zdravljenje zaradi nenormalnega okusa zdravila in se ni vrnil na obisk po zdravljenju v 12. tednu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sofosbuvir je nukleotidno predzdravilo, ki se obsežno presnavlja. Aktivni presnovek nastaja v hepatocitih in ga niso opazili v plazmi. Prevladujoči presnovek (> 90 %), GS-331007, ni aktiven. Nastaja zaporedno in vzporedno z nastajanjem aktivnega presnovka.

Absorpcija

Farmakokinetične lastnosti sofosbuvirja in prevladujočega cirkulirajočega presnovka GS-331007 so ocenili pri zdravih odraslih osebah in pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C. Po peroralni uporabi se je sofosbuvir hitro absorbiral in dosegel najvišje koncentracije v plazmi ~0,5-2 uri po odmerku, neodvisno od ravni odmerka. Najvišje koncentracije GS-331007 v plazmi so opazili med 2 in 4 urami po odmerku. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1 do 6 (n = 986) je bila vrednost AUC₀₋₂₄ za sofosbuvir v stanju dinamičnega ravnovesja 1.010 ng•h/ml, za GS-331007 pa 7.200 ng•h/ml. V primerjavi z zdravimi osebami (n = 284) je bila pri bolnikih,

okuženih s HCV, vrednost AUC₀₋₂₄ za sofosbuvir za 57 % višja in vrednost AUC₀₋₂₄ za GS-331007 za 39 % nižja.

Učinki hrane

V primerjavi s pogoji na tešče je dajanje enkratnega odmerka sofosbuvirja s standardiziranim obrokom z visoko vsebnostjo maščobe upočasnilo absorpcijo sofosbuvirja. Obseg absorpcije sofosbuvirja se je povečal za približno 1,8-krat, učinek na najvišje koncentracije pa je bil majhen. Prisotnost obroka z visoko vsebnostjo maščobe ni spremenila izpostavljenosti presnovku GS-331007.

Porazdelitev

Sofosbuvir ni substrat za jetrne privzemne prenašalce, transportni polipeptid organskih anionov (OATP-organic anion-transporting polypeptide) 1B1 ali 1B3 in prenašalca organskih kationov (OCT-organic cation transporter) 1. Čeprav se aktivno tubularno izloča, GS-331007 ni substrat za ledvične prenašalce, vključno s prenašalcem organskih anionov (OAT-organic anion transporter) 1 ali 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP ali MATE1. Sofosbuvir in GS-331007 nista zaviralca prenašalcev zdravil P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 in OCT1. GS-331007 ni zaviralec OAT1, OCT2 in MATE1.

Vezava sofosbuvirja na beljakovine pri človeku je približno 85-odstotna (podatki ex vivo), ni pa odvisna od koncentracije zdravila v razponu od 1 µg/ml do 20 µg/ml. V plazmi pri človeku je bila vezava presnovka GS-331007 na beljakovine minimalna. Po enem 400-miligramskem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja pri zdravih osebah je bilo razmerje radioaktivnosti ¹⁴C v krvi in plazmi približno 0,7.

Biotransformacija

Sofosbuvir se obširno presnovi v jetrih, kjer tvori v farmakološko aktivni nukleozidni analog trifosfat GS-461203. Pot presnovne aktivacije vključuje sekvenčno hidrolizo karboksil-esterne delca, ki jo katalizira humani katepsin A (CatA) ali karboksilesteraza 1 (CES1) in cepitev fosforamidata z nukleotid-vezajočo beljakovino s histidinsko triado 1 (HINT1-histidine triad nucleotide-binding protein 1), čemur sledi fosforilacija po biosintezni poti pirimidinskih nukleotidov. Defosforilacija povzroči nastanek nukleozidnega presnovka GS-331007, ki ga ni mogoče učinkovito ponovno refosforilati in ki *in vitro* ni aktiven proti HCV. Sofosbuvir in GS-331007 nista substrata ali zaviralca UGT1A1 ali encimov CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6.

Po enkratnem 400-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja je sofosbuvir prispeval približno 4 % sistemske izpostavljenosti z zdravilom povezanega materiala (vsota vrednosti AUC sofosbuvirja in njegovih presnovkov, prilagojenih glede na molekulsko maso), GS-331007 pa > 90 %.

Izločanje

Po enkratnem 400-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja je bil povprečni skupni delež odmerka, ki so ga izolirali, višji kot 92 %, pri čemer ga je bilo 80 % izoliranega v urinu, 14 % v blatu in 2,5 % v izdihanemu zraku. Večina odmerka sofosbuvirja, izoliranega v urinu, je bila GS-331007 (78 %), medtem ko je bilo 3,5 % izoliranega kot sofosbuvir. Ta podatek kaže, da je ledvični očistek glavna pot izločanja za GS-331007, pri čemer se velik del aktivno izloči. Mediani končni razpolovni čas za sofosbuvir je bil 0,4 ure, za GS-331007 pa 27 ur.

Linearnost/nelinearnost

Linearnost odmerka sofosbuvirja in njegovega primarnega presnovka, GS-331007, so ocenili pri zdravih teščajih osebah. Vrednosti AUC za Sofosbuvir in GS-331007 sta skoraj sorazmerni z odmerkom v razponu odmerka od 200 mg do 400 mg.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Spol in rasa

Klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik zaradi spola ali rase za sofosbuvir in GS-331007 niso ugotovili.

Starejši bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih, okuženih s HCV, je pokazala, da znotraj analiziranega starostnega razpona (19 do 75 let) starost ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sofosbuvirju in GS-331007. Klinične študije za sofosbuvir so vključevale 65 bolnikov, starih 65 let in več. Stopnje odziva, ki so jih opazili pri bolnikih, starejših od 65 let, so bile podobne kot pri mlajših bolnikih v vseh skupinah zdravljenja.

Ledvična okvara

Povzetek učinka različnih stopenj ledvične okvare na izpostavljenost sestavinam sofosbuvirja in GS-331007 v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic, kot je opisano spodaj, so na voljo v preglednici 24.

Preglednica 24: Učinek različnih stopenj ledvične okvare na izpostavljenosti (AUC) sofosbuvirju in GS-331007 v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic

	Osebe, negativne za HCV					Osebe, okužene s HCV	
	Blaga ledvična okvara (eGFR ≥ 50 in < 80 ml/min/1,73 m ²)	Zmerna ledvična okvara (eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m ²)	Huda ledvična okvara (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD, zaradi katere je potrebna dializa		Huda ledvična okvara (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD, zaradi katere je potrebna dializa
				Odmerje no 1 uro pred dializo	Odmerje no 1 uro po dializi		
Sofosbuvir	1,6-krat↑	2,1-krat↑	2,7-krat↑	1,3-krat↑	1,6-krat↑	~2-krat↑	1,9-krat↑
GS-331007	1,6-krat↑	1,9-krat↑	5,5-krat↑	≥ 10 -krat↑	≥ 20 -krat↑	~7-krat↑	21-krat↑

Farmakokinetiko sofosbuvirja so preučili pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, z blago (eGFR ≥ 50 in < 80 ml/min/1,73 m²), zmerno (eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m²) in hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ter pri bolnikih z ESRD, zaradi katere je potrebna hemodializa, po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja, v primerjavi z odraslimi bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 se s hemodializo učinkovito odstrani z ekstrakcijskim razmerjem približno 53 %. Po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja se je s 4-urno hemodializo izločilo približno 18 % uporabljenega odmerka sofosbuvirja.

Pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, s hudo ledvično okvaro, zdravljenih s sofosbuvirjem 200 mg z ribavirinom (n = 10) ali sofosbuvirjem 400 mg z ribavirinom (n = 10) 24 tednov ali ledipasvirjem/sofosbuvirjem 90/400 mg (n = 18) 12 tednov, je bila farmakokinetika sofosbuvirja in GS-331007 v skladu s tisto, ki so jo opazili pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, s hudo ledvično okvaro.

Farmakokinetiko sofosbuvirja in GS-331007 so preučili pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, z ESRD, zaradi katere je potrebna dializa, zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem (n = 94) 8, 12 ali 24 tednov ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem (n = 59) 12 tednov in primerjali z bolniki brez ledvične okvare v preskušanjih 2./3. faze z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in sofosbuvirjem/velpatasvirjem (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Farmakokinetiko sofosbuvirja so proučili po 7-dnevnom odmerjanju 400 mg sofosbuvirja pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, z zmerno in hudo jetrno okvaro (stopnja B ali C po CPT). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter je bila vrednost AUC₀₋₂₄ za sofosbuvir za 126 % višja pri zmerni jetrni okvari in za 143 % višja pri hudi jetrni okvari, medtem ko je bila vrednost AUC₀₋₂₄ za GS-331007 višja za 18 % oz. 9 %. Analiza populacijske farmakokinetike pri odraslih bolnikih,

okuženih s HCV, je pokazala, da ciroza ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sofosbuvirju in GS-331007. Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo jetrno okvaro prilagajanje odmerka sofosbuvirja ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti sofosbuvirju in GS-331007 pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, so bile podobne kot pri odraslih iz študij 2./3. faze po dajanju sofosbuvirja.

Farmakokinetike sofosbuvirja in GS-331007 pri pediatričnih bolnikih < 3 leta starosti niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Pokazalo se je, da učinkovitost v smislu hitrega virološkega odziva korelira z izpostavljenostjo sofosbuvirju in GS-331007. Vendar pa ni bilo za nobeno od teh spojin dokumentirano, da sta splošna nadomestna kazalca učinkovitosti (SVR12) pri terapevtskem odmerku 400 mg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih so veliki odmerki diastereomernih mešanic v razmerju 1:1 povzročili neželene učinke na jetra (psi) in srce (podgane) in reakcije v prebavilih (psi). Izpostavljenosti sofosbuvirju v študijah pri glodavcih ni bilo mogoče zaznati, verjetno zaradi visoke aktivnosti esteraze; vendar pa je bila izpostavljenost glavnemu presnovku GS-331007 pri odmerku, ki je povzročil neželeni učinek, 29-krat (podgana) in 123-krat (pes) večja kot je klinična izpostavljenost sofosbuvirju pri odmerku 400 mg. V študijah kronične toksičnosti pri izpostavljenostih, ki so bile 9-krat (podgana) oz. 27-krat večje od klinične izpostavljenosti, ni bilo izsledkov na jetrih ali srcu.

Sofosbuvir v nizu raziskav *in vitro* ali *in vivo* ni bil genotoksičen, vključno z bakterijskim testom mutagenosti, testom kromosomske aberacije z uporabo limfocitov humane periferne krvi in *in vivo* v testu mikronukleusa pri miših.

Študije kancerogenosti pri miših in podganah niso pokazale kancerogenega potenciala sofosbuvirja ki so ga miši dobivale v odmerkih do 600 mg/kg/dan in podgane 750 mg/kg/dan. Izpostavljenost GS-331007 v teh študijah je bila do 30-krat (miši) in 15-krat (podgane) večja, kot je klinična izpostavljenost sofosbuvirju pri odmerku 400 mg.

Sofosbuvir pri podganah ni vplival na sposobnost preživetja zarodka ali ploda ali na sposobnost razmnoževanja in v študijah razvoja pri podganah in kuncih ni bil teratogen. Niso poročali o neželenih učinkih na vedenje, razmnoževanje ali razvoj potomcev podgan. V študijah na kuncih je bila izpostavljenost sofosbuvirju 9-krat večja od pričakovane klinične izpostavljenosti. V študijah na podganah izpostavljenosti sofosbuvirju niso mogli določiti, vendar je razpon meje izpostavljenosti na podlagi glavnega presnovka pri ljudeh od 8- do 28-krat večji od klinične izpostavljenosti sofosbuvirju pri odmerku 400 mg.

Derivat sofosbuvirja je prehajal skozi placento pri nosečih podganah in v mleko doječih podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro zrnca

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev stearil fumarat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 400
amino metakrilat kopolimer
smukec
stearinska kislina
natrijev lavrilsulfat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Sovaldi peroralna zrnca, 150 mg in 200 mg, so na voljo v vrečicah, narejenih iz poliestrskega/aluminijastega/polietilenskega filma, v škatlah. Ena škatla vsebuje 28 vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/894/004

EU/1/13/894/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. januar 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 17. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA NALEPKI PLASTENKE IN ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Sovaldi 400 mg filmsko obložene tablete
sofosbuvir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet
84 (3 plastenke po 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/894/001 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/13/894/002 84 (3 plastenke po 28) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sovaldi 400 mg filmsko obložene tablete [Samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številka}

SN {številka}

NN {številka}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

OZNAČEVANJE NA NALEPKI PLASTENKE IN ŠKATLI

1. IME ZDRAVILA

Sovaldi 200 mg filmsko obložene tablete
sofosbuvir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg sofosbuvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/894/003 28 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sovaldi 200 mg filmsko obložene tablete [Samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številka}
SN {številka}
NN {številka}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Sovaldi 150 mg obložena zrnca v vrečici
sofosbuvir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica obloženih zrnec vsebuje 150 mg sofosbuvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 vrečic v škatli.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/894/004 28 vrečic

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sovaldi 150 mg obložena zrnca v vrečici [Samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {število}
SN {število}
NN {število}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICA

1. IME ZDRAVILA

Sovaldi 150 mg obložena zrnca v vrečici
sofosbuvir
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

GILEAD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Sovaldi 200 mg obložena zrnca v vrečici
sofosbuvir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica obloženih zrnec vsebuje 200 mg sofosbuvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 vrečic v škatli.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/894/005 28 vrečic

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sovaldi 200 mg obložena zrnca v vrečici [Samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {število}
SN {število}
NN {število}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICA

1. IME ZDRAVILA

Sovaldi 200 mg obložena zrnca v vrečici
sofosbuvir
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

GILEAD

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Sovaldi 400 mg filmsko obložene tablete

Sovaldi 200 mg filmsko obložene tablete

sofosbuvir

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sovaldi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sovaldi
3. Kako jemati zdravilo Sovaldi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sovaldi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Če je bilo zdravilo Sovaldi predpisano vašemu otroku, veljajo vse informacije v tem navodilu za vašega otroka (v tem primeru berite »vaš otrok« namesto »vi«).

1. Kaj je zdravilo Sovaldi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Sovaldi vsebuje učinkovino sofosbuvir, ki se daje za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C pri odraslih in mladostnikih, starih 3 leta ali starejših.

Hepatitis C je virusna okužba jeter. To zdravilo deluje tako, da zmanjša količino virusa hepatitisa C v vašem telesu in sčasoma virus odstrani iz krvi.

Zdravilo Sovaldi se vedno jemlje z drugimi zdravili za zdravljenje hepatitisa C. Zdravilo ne deluje samo po sebi. Pogosto se jemlje bodisi:

- z ribavirinom (otroci ali odrasli bolniki) ali
- s peginterferonom alfa in ribavirinom (odrasli bolniki)

Zelo pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugih zdravil, ki jih boste jemali skupaj z zdravilom Sovaldi. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sovaldi

Ne jemljite zdravila Sovaldi

- če ste alergični na sofosbuvir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- **Če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil:**
 - **rifampicin** (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo);
 - **šentjanževka** (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije);
 - **karbamazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov).

→ Če kar koli od tega velja za vas, o tem takoj obvestite zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Sovaldi se vedno jemlje z drugimi zdravili za zdravljenje hepatitisa C (glejte poglavje 1 zgoraj). Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- jemljete ali ste v zadnjih nekaj mesecih jemali zdravilo amiodaron za zdravljenje nerednega srčnega utripa, saj lahko povzroči življenje ogrožajočo upočasnitev srčnega utripa. Če jemljete ali ste jemali to zdravilo, bo zdravnik morda razmislil o drugih možnostih zdravljenja. Če je zdravljenje z zdravilom Sovaldi potrebno, bo morda treba dodatno spremljati delovanje vašega srca;
- imate poleg hepatitisa C tudi druge težave z jetri, npr. če čakate na presaditev jeter;
- imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda bolj skrbno spremljal;
- imate sladkorno bolezen. Po začetku jemanja zdravila Sovaldi morda potrebujete skrbno spremljanje ravni sladkorja v krvi in/ali prilagoditev zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Nekateri sladkorni bolniki so imeli po začetku zdravljenja z zdravili, kot je zdravilo Sovaldi, nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).

Takoj obvestite zdravnika, če trenutno jemljete ali ste v preteklih mesecih jemali katero koli zdravilo za zdravljenje težav s srcem in med zdravljenjem opazite:

- počasno ali neredno bitje srca ali težave s srčnim ritmom
- zasoplost ali poslabšanje že obstoječe zasoplosti
- bolečine v prsnem košu
- omotico
- palpitacije (neprijetne občutke ob hitrem ali močnem utripanju srca)
- skorajšnjo omedlevico ali omedlevico

Krvne preiskave

Vaš zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Sovaldi, med njim in po njem opravil krvne preiskave. Razlogov za to je, da se lahko vaš zdravnik:

- odloči, katera druga zdravila morate jemati z zdravilom Sovaldi in kako dolgo;
- potrdi, da je bilo pri vas zdravljenje učinkovito in da ste brez virusa hepatitisa C.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila **ne dajajte** otrokom, mlajšim od 3 let. Uporabe zdravila Sovaldi pri otrocih, starih manj kot 3 let, niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Sovaldi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Varfarin in druga podobna zdravila, imenovana antagonisti vitamina K, se uporabljajo za redčenje krvi. Zdravnik bo morda moral povečati pogostnost krvnih preiskav, da bo lahko spremljal, kako dobro se lahko vaša kri strjuje.

Zaradi zdravljenja hepatitisa C se lahko delovanje vaših jeter spremeni, kar lahko vpliva na druga zdravila (npr. zdravila za zaviranje imunskega sistema itd.). Zdravnik bo morda moral skrbno spremljati zdravljenje z drugimi zdravili, ki jih jemljete, in po uvedbi zdravila Sovaldi prilagoditi njihov odmerek.

O jemanju zdravila Sovaldi se posvetujte z zdravnikom, če uporabljate katero od naslednjih zdravil:

- okskarbazepin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov);
- modafinil (zdravilo za zdravljenje oseb z narkolepsijo, da ostanejo budni);

- rifapentin (zdravilo za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo). Razlog je v tem, ker bo morda v tem primeru zdravilo Sovaldi slabše delovalo.

Obvestite zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- amiodaron, ki se uporablja za zdravljenje nerednega srčnega utripa.

Če ste negotovi, katera zdravila lahko jemljete z zdravilom Sovaldi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in kontracepcija

Nosečnosti med uporabo zdravila Sovaldi skupaj z ribavirinom se je treba izogniti. Zelo pomembno je, da natančno preberete poglavje "Nosečnost" v navodilu za uporabo ribavirina. Ribavirin lahko močno poškoduje nerojenega otroka. Zato morate sprejeti posebne ukrepe pri spolni aktivnosti, če obstaja kakršna koli možnost, da pride do nosečnosti.

- Zdravilo Sovaldi se pogosto uporablja skupaj z ribavirinom. Ribavirin lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Zato je zelo pomembno, da vi (ali vaš partner) med to terapijo **ne zanosite**.
- Vi ali vaš partner morate **med zdravljenjem in še po njem** uporabljati učinkovito metodo za preprečevanje nosečnosti. Zelo pomembno je, da natančno preberete poglavje "Nosečnost" v navodilu za uporabo ribavirina. O načinu kontracepcije, ki je za vas najprimernejši, se posvetujte z zdravnikom.
- Če vi ali vaša partnerka med zdravljenjem z zdravilom Sovaldi ali v mesecu, ki mu sledi, zanosite, **morate o tem takoj obvestiti zdravnika**.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Sovaldi ne smete dojiti. Ni znano, ali sofosbuvir, učinkovina v zdravilu Sovaldi, prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri jemanju zdravila Sovaldi skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s hepatitisom C so bolniki poročali o utrujenosti, omotičnosti, zamegljenem vidu in zmanjšani pozornosti. Če se med jemanjem zdravila Sovaldi počutite utrujeno, omotično, imate zamegljen vid ali zmanjšano pozornost, ne izvajajte dejavnosti, kot je vožnja avtomobila, kolesa ali upravljanje strojev.

Zdravilo Sovaldi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Sovaldi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki

Zdravilo Sovaldi je treba jemati po navodilih zdravnika. Priporočeni odmerek zdravila Sovaldi **pri odraslih je ena tableta (400 mg) enkrat na dan** s hrano. Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo Sovaldi.

Priporočeni odmerek zdravila Sovaldi **pri otrocih, starih 3 leta in več, temelji na telesni masi.**

Zdravilo Sovaldi vzemite s hrano, v skladu z navodili zdravnika.

Tableto(e) pogoltnite celo(e). Tablete ne žvečite, drobite ali delite, saj ima zelo grenak okus. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če imate težave s požiranjem tablet.

Zdravilo Sovaldi vedno jemljite v kombinaciji z drugimi zdravili proti hepatitisu C, v skladu z nasvetom zdravnika.

Če bruhate **manj kot 2 uri** po uporabi zdravila Sovaldi, vzemite še en odmerek. Če bruhate **več kot 2 uri** po uporabi zdravila Sovaldi, ne vzemite še enega odmerka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Težave z ledvicami

Zdravniku povejte, če imate težave z ledvicami, ali ste na ledvični dializi.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sovaldi, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli večji odmerek od priporočenega, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite na najbližji oddelek nujne pomoči. Plastenko s tabletami imejte s seboj, da boste znali opisati, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Sovaldi

Pomembno je, da odmerka tega zdravila ne pozabite vzeti.

Če pozabite vzeti odmerek:

- **in se tega spomnite v roku 18 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Sovaldi, morate odmerek vzeti takoj, ko je mogoče. Naslednji odmerek vzemite ob svojem običajnem času;
- **in se tega spomnite več kot 18 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Sovaldi, počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov blizu skupaj).

Ne prenehajte jemati zdravila Sovaldi

Ne smete prenehati jemati tega zdravila, razen če vam to naroči vaš zdravnik. Zelo pomembno je, da zaključite polni cikel zdravljenja, saj ima tako zdravilo največ možnosti, da ozdravi vašo okužbo z virusom hepatitisa C.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ko vzamete zdravilo Sovaldi v kombinaciji z amiodaronom (zdravilo za zdravljenje težav s srcem), se lahko pojavi en ali več neželenih učinkov, navedenih spodaj:

- počasno ali neredno bitje srca ali težave s srčnim ritmom
- zasoplost ali poslabšanje že obstoječe zasoplosti

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če med zdravljenjem opazite katerega od zgornjih neželenih učinkov.

Pri jemanju zdravila Sovaldi z ribavirinom ali tako s peginterferonom alfa kot z ribavirinom se lahko pojavi en ali več od spodaj navedenih neželenih učinkov:

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- povečana telesna temperatura, mrzlica, gripi podobni simptomi
- driska, siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje
- nespečnost (insomnija)
- občutek utrujenosti in razdražljivosti
- glavobol
- izpuščaj, srbeča koža
- izguba apetita, zmanjšan apetit
- občutek omotičnosti
- skleče in boleče mišice, bolečine v sklepih
- zasoplost, kašelj

Krvne preiskave lahko pokažejo tudi:

- nizko število rdečih krvnih celic (anemija); znaki lahko vključujejo občutek utrujenosti, glavobol, zasoplost pri telesni vadbi
- nizko število belih krvnih celic (nevtropenija); znaki lahko vključujejo pogostejše okužbe kot običajno, vključno s povečano telesno temperaturo in mrzlicami, vneto žrelo ali razjede v ustih
- nizko število trombocitov
- spremembe na jetrih (kar kaže povečanje količine snovi, imenovane bilirubin, v krvi)

Pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- spremembe razpoloženja, občutek potrnosti, občutek tesnobe in občutek vznemirjenosti
- zamegljen vid
- hudi glavoboli (migrena), izguba spomina, izguba koncentracije
- hujšanje
- zasoplost pri telesni vadbi
- nelagodje v trebuhu, zaprtost, suha usta, težave s prebavo, refluks kisline
- izpadanje las in tanjšanje las
- suha koža
- bolečine v hrbtu, mišični krči
- bolečine v prsnem košu, občutek šibkosti
- prehlad (nazofaringitis)

Drugi učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s sofosbuvirjem:

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- široko razširjen hud izpuščaj z luščenjem kože, ki ga lahko spremljajo zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi ter mehurji v ustih, očeh in/ali po spolovilu (Stevens-Johnsonov sindrom).

→ Če kateri od teh neželenih učinkov postane resen, to povejte zdravniku.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Sovaldi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Sovaldi

- **Učinkovina** je sofosbuvir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja ali 200 mg sofosbuvirja.
- **Druge sestavine zdravila so**
Jedro tablete:
manitol, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Filmska obloga:

Polivinilalkohol, titanov dioksid, makrogol 3350, smukec, rumeni železov oksid.

Izgled zdravila Sovaldi in vsebina pakiranja

Zdravilo Sovaldi 400 mg filmsko obložene tablete so rumene tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni in »7977« na drugi strani. Tableta je približno 20 mm dolga in 9 mm široka.

Zdravilo Sovaldi 200 mg filmsko obložene tablete so rumene ovalne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni in »200« na drugi strani. Tableta je približno 15 mm dolga in 8 mm široka.

Vsaka platenka zdravila Sovaldi 400 mg filmsko obložene tablete vsebuje sušilno sredstvo iz silikagela, ki ga morate hraniti v plastenki za zaščito tablet. Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja:

- škatle, ki vsebujejo 1 platenko z 28 filmsko obloženimi tabletami za 400-mg in 200-mg filmsko obložene tablete.
- in s 84 (3 plastenke po 28) filmsko obloženimi tabletami samo za 400-mg filmsko obložene tablete. Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irška

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Sovaldi 150 mg obložena zrnca v vrečki

Sovaldi 200 mg obložena zrnca v vrečki

sofosbuvir

Preden začnete jemati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke za vas!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sovaldi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sovaldi
3. Kako jemati zdravilo Sovaldi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sovaldi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Če je bilo zdravilo Sovaldi predpisano vašemu otroku, veljajo vse informacije v tem navodilu za vašega otroka (v tem primeru berite »vaš otrok« namesto »vi«).

1. Kaj je zdravilo Sovaldi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Sovaldi vsebuje učinkovino sofosbuvir, ki se daje za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C pri **odraslih in otrocih, starih 3 leta ali starejših**.

Hepatitis C je virusna okužba jeter. To zdravilo deluje tako, da zmanjša količino virusa hepatitisa C v vašem telesu in sčasoma virus odstrani iz krvi.

Zdravilo Sovaldi se vedno jemlje z drugimi zdravili za zdravljenje hepatitisa C. Zdravilo ne deluje samo po sebi. Pogosto se jemlje bodisi:

- z ribavirinom (otroci ali odrasli bolniki) ali
- s peginterferonom alfa in ribavirinom (odrasli bolniki)

Zelo pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugih zdravil, ki jih boste jemali skupaj z zdravilom Sovaldi. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sovaldi

Ne jemljite zdravila Sovaldi

- če ste alergični na sofosbuvir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- **Če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil:**
 - **rifampicin** (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo);
 - **šentjanževka** (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije);
 - **karbamazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov).

→ Če kar koli od tega velja za vas, o tem takoj obvestite zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Sovaldi se vedno jemlje z drugimi zdravili za zdravljenje hepatitisa C (glejte poglavje 1 zgoraj). Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- jemljete ali ste v zadnjih nekaj mesecih jemali zdravilo amiodaron za zdravljenje nerednega srčnega utripa, saj lahko povzroči življenje ogrožajočo upočasnitev srčnega utripa. Če jemljete ali ste jemali to zdravilo, bo zdravnik morda razmislil o drugih možnostih zdravljenja. Če je zdravljenje z zdravilom Sovaldi potrebno, bo morda treba dodatno spremljati delovanje vašega srca;
- imate poleg hepatitisa C tudi druge težave z jetri, npr. če čakate na presaditev jeter;
- imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda bolj skrbno spremljal;
- imate sladkorno bolezen. Po začetku jemanja zdravila Sovaldi morda potrebujete skrbno spremljanje ravni sladkorja v krvi in/ali prilagoditev zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Nekateri sladkorni bolniki so imeli po začetku zdravljenja z zdravili, kot je zdravilo Sovaldi, nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).

Takoj obvestite zdravnika, če trenutno jemljete ali ste v preteklih mesecih jemali katero koli zdravilo za zdravljenje težav s srcem in med zdravljenjem opazite:

- počasno ali neredno bitje srca ali težave s srčnim ritmom
- zasoplost ali poslabšanje že obstoječe zasoplosti
- bolečine v prsnem košu
- omotico
- palpitacije (neprijetne občutke ob hitrem ali močnem utripanju srca)
- skorajšnjo omedlevico ali omedlevico

Krvne preiskave

Vaš zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Sovaldi, med njim in po njem opravil krvne preiskave. Razlogov za to je, da se lahko vaš zdravnik:

- odloči, katera druga zdravila morate jemati z zdravilom Sovaldi in kako dolgo;
- potrdi, da je bilo pri vas zdravljenje učinkovito in da ste brez virusa hepatitisa C.

Otroci

Tega zdravila **ne dajajte** otrokom, mlajšim od 3 let. Uporabe zdravila Sovaldi pri otrocih, starih manj kot 3 let, niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Sovaldi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Varfarin in druga podobna zdravila, imenovana antagonisti vitamina K, ki se uporabljajo za redčenje krvi. Zdravnik bo morda moral povečati pogostnost krvnih preiskav, da bo lahko spremljal, kako dobro se lahko vaša kri strjuje.

Delovanje jeter se lahko zaradi zdravljenja hepatitisa C spremeni, kar bo morda vplivalo na druga zdravila (npr. zdravila, ki se uporabljajo za supresijo vašega imunskega sistema itd.). Zdravnik bo morda moral druga zdravila, ki jih jemljete, pozorno spremljati, in izvesti prilagoditve po uvedbi zdravila Sovaldi.

O jemanju zdravila Sovaldi se posvetujte z zdravnikom, če uporabljate katero od naslednjih zdravil:

- okskarbazepin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov);
- modafinil (zdravilo za zdravljenje oseb z narkolepsijo, da ostanejo budni);

- rifapentin (zdravilo za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo). Razlog je v tem, ker bo morda v tem primeru zdravilo Sovaldi slabše delovalo.

Obvestite zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- amiodaron, ki se uporablja za zdravljenje nerednega srčnega utripa.

Če ste negotovi, katera zdravila lahko jemljete z zdravilom Sovaldi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in kontracepcija

Nosečnosti med uporabo zdravila Sovaldi skupaj z ribavirinom se je treba izogniti. Zelo pomembno je, da natančno preberete poglavje "Nosečnost" v navodilu za uporabo ribavirina. Ribavirin lahko močno poškoduje nerojenega otroka. Zato morate sprejeti posebne ukrepe pri spolni aktivnosti, če obstaja kakršna koli možnost, da pride do nosečnosti.

- Zdravilo Sovaldi se pogosto uporablja skupaj z ribavirinom. Ribavirin lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Zato je zelo pomembno, da vi (ali vaš partner) med to terapijo **ne zanosite**.
- Vi ali vaš partner morate **med zdravljenjem in še po njem** uporabljati učinkovito metodo za preprečevanje nosečnosti. Zelo pomembno je, da natančno preberete poglavje "Nosečnost" v navodilu za uporabo ribavirina. O načinu kontracepcije, ki je za vas najprimernejši, se posvetujte z zdravnikom.
- Če vi ali vaša partnerka med zdravljenjem z zdravilom Sovaldi ali v mesecu, ki mu sledi, zanosite, **morate o tem takoj obvestiti zdravnika**.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Sovaldi ne smete dojiti. Ni znano, ali sofosbuvir, učinkovina v zdravilu Sovaldi, prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri jemanju zdravila Sovaldi skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s hepatitisom C so bolniki poročali o utrujenosti, omotičnosti, zamegljenem vidu in zmanjšani pozornosti. Če se med jemanjem zdravila Sovaldi počutite utrujeno, omotično, imate zamegljen vid ali zmanjšano pozornost, ne izvajajte dejavnosti, kot je vožnja avtomobila, kolesa ali upravljanje strojev.

Zdravilo Sovaldi granule vsebuje laktozo

- Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Sovaldi granule vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Sovaldi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek

Zdravilo Sovaldi je treba jemati po navodilih zdravnika. Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo Sovaldi in koliko vrečic morate jemati.

Priporočeni odmerek je **celotna vsebina vrečic(e), ki se vzame enkrat na dan** tik pred hrano, takoj po njej ali s hrano.

Za lažje požiranje zdravila Sovaldi peroralna zrnca lahko uporabite hrano ali vodo, kot je podrobno navedeno spodaj. Sicer pa se zdravilo Sovaldi lahko pogoltne brez hrane ali vode.

Zdravilo Sovaldi vedno jemljite v kombinaciji z drugimi zdravili proti hepatitisu C, v skladu z nasvetom zdravnika.

Dajanje zdravila Sovaldi zrnca s hrano za lažje požiranje:

1. Vrečico držite tako, da je prerezna črta na vrhu.
2. Vrečico nežno pretresite, da se vsebina usede.
3. Vrečico pretrgajte po črti ali jo s škarjami prerežite vzdolž črte.
4. Celotno vsebino vrečice previdno stresite na eno ali več žlic mehke hrane, ki ni kisla in naj bo sobne temperature ali hladnejša, na primer čokoladni sirup, pretlačeni krompir ali sladoled.
5. Prepričajte se, da v vrečici ne ostane nobeno zrnce.
6. Vsa zrnca zaužijte v 30 minutah po tem, ko jih nežno premešate s hrano.
7. Kombinacijo hrane in zrnec pogoltnite brez žvečenja, da se izognete grenkemu okusu. Prepričajte se, da zaužijete vso hrano.

Dajanje zdravila Sovaldi zrnca brez hrane ali vode oziroma z vodo za lažje požiranje:

1. Vrečico držite tako, da je prerezna črta na vrhu.
2. Vrečico nežno pretresite, da se vsebina usede.
3. Vrečico pretrgajte po črti ali jo s škarjami prerežite vzdolž črte.
4. Zrnca lahko daste neposredno v usta in jih pogoltnete brez žvečenja, da se izognete grenkemu okusu, s tekočino, ki ni kisla, na primer z vodo, ali brez nje. Ne uporabljajte sadnih sokov, na primer jabolčnega, brusničnega, grozdnega, pomarančnega ali ananasovega, saj so kisli in jih ne smete uporabiti.
5. Prepričajte se, da v vrečici ne ostane nobeno zrnce.
6. Zaužijte vsa zrnca.

Če bruhate **manj kot 2 uri** po uporabi zdravila Sovaldi, vzemite še eno vrečico(e). Če bruhate **več kot 2 uri** po uporabi zdravila Sovaldi, ne vzemite še enega odmerka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Težave z ledvicami

Zdravniku povejte, če imate težave z ledvicami, ali ste na ledvični dializi.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sovaldi, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli večji odmerek od priporočenega, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite na najbližji oddelek nujne pomoči. Škatlo za vrečico imejte s seboj, da boste znali opisati, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Sovaldi

Pomembno je, da odmerka tega zdravila ne pozabite vzeti.

Če pozabite vzeti odmerek:

- **in se tega spomnite v roku 18 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Sovaldi, morate odmerek vzeti takoj, ko je mogoče. Naslednji odmerek vzemite ob svojem običajnem času;
- **in se tega spomnite več kot 18 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Sovaldi, počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov blizu skupaj).

Ne prenehajte jemati zdravila Sovaldi

Ne smete prenehati jemati tega zdravila, razen če vam to naroči vaš zdravnik. Zelo pomembno je, da zaključite polni cikel zdravljenja, saj ima tako zdravilo največ možnosti, da ozdravi vašo okužbo z virusom hepatitisa C.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ko vzamete zdravilo Sovaldi v kombinaciji z amiodaronom (zdravilo za zdravljenje težav s srcem), se lahko pojavi en ali več neželenih učinkov, navedenih spodaj:

- počasno ali neredno bitje srca ali težave s srčnim ritmom
- zasoplost ali poslabšanje že obstoječe zasoplosti

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če med zdravljenjem opazite katerega od zgornjih neželenih učinkov.

Pri jemanju zdravila Sovaldi z ribavirinom ali tako s peginterferonom alfa kot z ribavirinom se lahko pojavi en ali več od spodaj navedenih neželenih učinkov:

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- povečana telesna temperatura, mrzlica, gripi podobni simptomi
- driska, siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje
- nespečnost (insomnija)
- občutek utrujenosti in razdražljivosti
- glavobol
- izpuščaj, srbeča koža
- izguba apetita, zmanjšan apetit
- občutek omotičnosti
- skeleče in boleče mišice, bolečine v sklepih
- zasoplost, kašelj

Krvne preiskave lahko pokažejo tudi:

- nizko število rdečih krvnih celic (anemija); znaki lahko vključujejo občutek utrujenosti, glavobol, zasoplost pri telesni vadbi
- nizko število belih krvnih celic (nevtropenija); znaki lahko vključujejo pogostejše okužbe kot običajno, vključno s povečano telesno temperaturo in mrzlicami, vneto žrelo ali razjede v ustih
- nizko število trombocitov
- spremembe na jetrih (kar kaže povečanje količine snovi, imenovane bilirubin, v krvi)

Pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- spremembe razpoloženja, občutek potrnosti, občutek tesnobe in občutek vznemirjenosti
- zamegljen vid
- hudi glavoboli (migrena), izguba spomina, izguba koncentracije
- hujšanje
- zasoplost pri telesni vadbi
- nelagodje v trebuhu, zaprtost, suha usta, težave s prebavo, refluks kisline
- izpadanje las in tanjšanje las
- suha koža
- bolečine v hrbtu, mišični krči
- bolečine v prsnem košu, občutek šibkosti
- prehlad (nazofaringitis)

Drugi učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s sofosbuvirjem:

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- široko razširjen hud izpuščaj z luščenjem kože, ki ga lahko spremljajo zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi ter mehurji v ustih, očeh in/ali po spolovilu (Stevens-Johnsonov sindrom).

→ Če kateri od teh neželenih učinkov postane resen, to povejte zdravniku.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Sovaldi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vrečici in škatli poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Sovaldi

Učinkovina je sofosbuvir.

- **Zdravilo Sovaldi 150 mg obložena zrnca v vrečici** vsebuje 150 mg sofosbuvirja.
- **Zdravilo Sovaldi 200 mg obložena zrnca v vrečici** vsebuje 200 mg sofosbuvirja.
- **Druge sestavine zdravila so** laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hidroksipropilceluloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat, hipromeloza, makrogol 400, amino metakrilat kopolimer, smukec, stearinska kislina, natrijev lavrilsulfat.

Izgled zdravila Sovaldi in vsebina pakiranja

Zrnca so bela bo belkasta in pakirana v vrečice.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja:

- škatla, ki vsebuje 28 vrečic.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

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

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

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

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

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.