

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sovaldi 400 mg filmom obložene tablete
Sovaldi 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sovaldi 400 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira.

Sovaldi 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg sofosbuvira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Sovaldi 400 mg filmom obložene tablete

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

Sovaldi 200 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalna filmom obložena tableta, veličine približno 15 mm x 8 mm, s utisnutim "GSI" na jednoj strani i "200" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sovaldi je indiciran u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kroničnog hepatitisa C (CHC) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

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

Preporučena doza lijeka Sovaldi u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih temelji se na tjelesnoj težini (kako je navedeno u tablici 2). Lijek Sovaldi treba uzimati s hranom (vidjeti dio 5.2).

Sovaldi granule za peroralnu primjenu dostupne su za liječenje kronične infekcije HCV-om u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih, koji imaju teškoća s gutanjem filmom obloženih tableta. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za Sovaldi 150 mg ili 200 mg granule.

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

Tablica 1: Preporučeni lijek(ovi) za istodobnu primjenu i trajanje liječenja kombiniranom terapijom s lijekom Sovaldi u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

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

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

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

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

c. Odrasli: doza ribavirina temelji se na tjelesnoj težini (< 75 kg = 1000 mg i ≥ 75 kg = 1200 mg); primjenjuje se peroralno, podijeljena u dvije doze, s hranom.

d. Vidjeti tablicu 2 za preporuke o doziranju lijeka Sovaldi na temelju tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih.

e. Vidjeti tablicu 3 za preporuke o doziranju ribavirina na temelju tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih.

f. Vidjeti u nastavku pod naslovom Posebne populacije bolesnika – Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre.

Tablica 2: Doziranje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih koji uzimaju Sovaldi tablete*

Tjelesna težina (kg)	Doze Sovaldi tableta	Dnevna doza sofosbuvira
≥35	jedna tableta od 400 mg jedanput na dan ili dvije tablete od 200 mg jedanput na dan	400 mg na dan
od 17 do < 35	jedna tableta od 200 mg jedanput na dan	200 mg na dan

* Sovaldi je dostupan i u obliku granula za primjenu u pedijatrijskih bolesnika s CHC-om u dobi od 3 godine i starijih (vidjeti dio 5.1). Bolesnicima tjelesne težine < 17 kg ne preporučuje se uzimanje tableta. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za Sovaldi 150 mg ili 200 mg granule.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih preporučuje se sljedeće doziranje ribavirina, pri čemu je ribavirin podijeljen u dvije dnevne doze i uzima se s hranom:

Tablica 3. Smjernice za doziranje ribavirina kad se primjenjuje u kombinaciji s lijekom Sovaldi u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih zaraženih HCV-om

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza ribavirina*
< 47	15 mg/kg na dan
47 - 49	600 mg na dan
50 - 65	800 mg na dan
66 - 80	1000 mg na dan
> 81	1200 mg na dan

* Dnevna doza ribavirina temelji se na tjelesnoj težini i primjenjuje se peroralno, podijeljena u dvije doze, s hranom.

Za istodobnu primjenu s drugim direktno djelujućim antivirusicima protiv HCV-a, vidjeti dio 4.4.

Prilagodba doze u odraslih

Ne preporučuje se smanjenje doze Sovaldija.

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

Ako bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu potencijalno povezanu s ribavirinom, dozu ribavirina potrebno je prilagoditi ili prekinuti njegovu primjenu, ako je to primjereno, sve dok se nuspojava ne povuče ili se ne smanji težina nuspojave. Tablica 4 daje smjernice za prilagodbu doze i prekid primjene na temelju koncentracije hemoglobina i srčanog statusa bolesnika.

Tablica 4: Smjernica za prilagodbu doze ribavirina kod istodobne primjene sa Sovaldijem u odraslih

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

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

Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih

Ne preporučuje se smanjenje doze lijeka Sovaldi.

Ako bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu potencijalno povezanu s ribavirinom, dozu ribavirina potrebno je prilagoditi ili prekinuti njegovu primjenu, ako je to primjereno, sve dok se nuspojava ne povuče ili se ne smanji težina nuspojave. Pogledajte smjernice za prilagodbu doze ili prekid primjene u informacijama o propisivanju ribavirina.

Prekid doziranja

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

Povraćanje i propuštene doze

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

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

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

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze Sovaldija u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procjena brzine glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) i završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) koji zahtijeva hemodijalizu. U tih se bolesnika Sovaldi može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nisu dostupne nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Oštećenje jetre

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

Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre

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

Odrasli kojima je transplantirana jetra

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

Pedijatrijska populacija u dobi < 3 godine

Sigurnost i djelotvornost Sovaldija u djece u dobi < 3 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Bolesnicima treba savjetovati da tabletu (ili više njih) progutaju cijelu. Filmom obložena tableta (ili više njih) ne smije se žvakati niti drobiti, zbog gorkog okusa djelatne tvari. Tablet (ili više njih) treba uzeti s hranom (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

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

Teška bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka koji mogu biti opasni po život opaženi su kada su se režimi koji sadrže sofosbuvir koristili u kombinaciji s amiodaronom. Bradikardija se uglavnom pojavljivala unutar nekoliko sati do nekoliko dana, no slučajevi s duljim vremenom do nastupa bradikardije opaženi su i u razdoblju do uglavnom 2 tjedna nakon početka liječenja HCV-a.

U bolesnika koji primaju Sovaldi amiodaron se smije koristiti samo u situacijama kada se drugi zamjenski antiaritmici ne podnose ili su kontraindicirani

Ako se istodobna primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuje se kardiološki nadzor i hospitalizacija tijekom prvih 48 sati istodobne primjene, nakon čega je tijekom najmanje prva 2 tjedna liječenja potrebno svakodnevno ambulantno praćenje ili samopraćenje srčane frekvencije.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, kardiološki nadzor opisan u tekstu iznad treba također provesti u bolesnika koji su prekinuli uzimanje amiodarona unutar nekoliko posljednjih mjeseci, a započet će terapiju Sovaldijem.

Sve bolesnike koji istodobno primaju ili su nedavno primali amiodaron treba upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te im je potrebno savjetovati da hitno potraže liječnički savjet ukoliko osjete iste.

Istodobna infekcija HCV/HBV (virus hepatitisa B)

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

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

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

Potrebno je razmotriti liječenje tih bolesnika i mogućnost produljenja trajanja terapije sofosbuvikom, peginterferonom alfa i ribavirinom na više od 12 tjedana do najviše 24 tjedna, osobito u podskupina s jednim ili više čimbenika koji se otprije povezuju s nižim stopama odgovora na terapiju temeljenu na

interferonu (uznapredovala fibroza/ciroza, visoke početne koncentracije virusa, crna rasa, ne-CC genotip IL28B).

Liječenje bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 5 ili 6

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

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

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

Istodobna primjena s drugim direktno djelujućim antivirusicima protiv HCV-a

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

Trudnoća i istodobna primjena ribavirina

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

Primjena s umjerenim induktorima P-gp-a

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

Primjena u bolesnika s dijabetesom

Nakon uvođenja liječenja HCV infekcije direktno djelujućim antivirusikom, bolesnici s dijabetesom mogu imati bolju kontrolu glukoze u krvi, što može dovesti do simptomatske hipoglikemije. Razine glukoze u bolesnika s dijabetesom koji započinju liječenje direktno djelujućim antivirusikom treba pažljivo nadzirati, posebno unutar prva tri mjeseca, te prema potrebi prilagoditi lijek protiv dijabetesa. Liječnik zadužen za praćenje dijabetesa u bolesnika mora biti obaviješten o uvođenju terapije direktno djelujućim antivirusikom.

Oštećenje bubrega

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i ESRD-om koji zahtijeva hemodijalizu. U tih se bolesnika Sovaldi može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nisu dostupne nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Kad se Sovaldi primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa/ribavirinom, pročitajte također sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin za bolesnike s klirensom kreatinina ($CrCl$) $< 50 \text{ ml/min}$ (vidjeti također dio 5.2).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sofosbuvir je nukleotidni predlijek. Nakon peroralne primjene Sovaldija, sofosbuvir se brzo apsorbira i opsežno se metabolizira kod prvog prolaska kroz jetru i u crijevima. Unutarstanično hidrolitičko cijepanje predlijeka katalizirano enzimima uključujući karboksilesterazu 1, nakon kojeg slijede fosforilacijski koraci katalizirani nukleotidnim kinazama, rezultira stvaranjem farmakološki djelatnog uridinskog nukleozidnog analoga trifosfata. Glavni inaktivni cirkulirajući metabolit GS-331007 na koji otpada više od 90% sistemske izloženosti tvarima povezanim s lijekom stvara se slijednim i usporednim putevima nastanka djelatnog metabolita. Na prekursor sofosbuvira otpada približno 4% sistemske izloženosti tvarima povezanim s lijekom (vidjeti dio 5.2). U ispitivanjima kliničke farmakologije, i sofosbuvir i GS-331007 bili su praćeni u svrhu farmakokinetičkih analiza.

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

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

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

Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

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

Utjecaj terapije direktno djelujućim antiviroticima na lijekove koji se metaboliziraju putem jetre

Na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju putem jetre (npr. imunosupresivi, kao što su inhibitori kalcineurina) mogu utjecati promjene u funkciji jetre nastale tijekom terapije direktno djelujućim antiviroticima, a koje su povezane s klirensom HCV-a.

Druge interakcije

Podaci o interakcijama Sovaldija s drugim lijekovima koji bi se mogli istodobno primjenjivati sažeto su prikazani u tablici 5 niže (gdje je 90% interval pouzdanosti (CI) omjera geometrijske srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (GLSM) bio unutar “↔”, protezao se iznad “↑”, ili ispod “↓” unaprijed određenih granica ekvivalencije). Tablica nije zaključna.

Tablica 5: Interakcije između Sovaldija i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , $C_{min}^{a, b}$	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
ANALEPTICI		
Modafinil	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istodobna primjena Sovaldija s modafinilom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka Sovaldija. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena.
ANTIARITMICI		
Amiodaron	Učinak na koncentracije amiodarona i sofosbuvira nije poznat.	Istodobna primjena amiodarona s režimom koji sadrži sofosbuvir može dovesti do ozbiljne simptomatske bradikardije. Smije se koristiti samo ako nije dostupno niti jedno zamjensko liječenje. Preporučuje se pažljivo praćenje ako se ovaj lijek primjenjuje sa Sovaldijem (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
ANTIAGOAGULANSI		
Antagonisti vitamina K	Interakcija nije ispitana.	Preporučuje se pomno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) uz sve antagoniste vitamina K zbog promjena u funkciji jetre tijekom liječenja Sovaldi.
ANTI KONVULZIVI		
Fenobarbital Fenitoin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Sovaldi je kontraindiciran s fenobarbitalom i fenitoinom (vidjeti dio 4.3).
Karbamazepin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (ND/NP) <i>GS 331007</i> ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (ND/NP) (Indukcija P-gp)	Sovaldi je kontraindiciran s karbamazepinom (vidjeti dio 4.3).
Okskarbazepin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istodobna primjena Sovaldija s okskarbazepinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka Sovaldija. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , $C_{min}^{a, b}$	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
ANTIMIKOBAKTERICI		
Rifampicin (jedna doza od 600 mg)	<p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C_{min} (ND/NP)</p> <p>(Indukcija P-gp)</p>	Sovaldi je kontraindiciran s rifampicinom (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin	<p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS 331007</i> ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (ND/NP)</p> <p>(Indukcija P-gp)</p>	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Sovaldi kad se primjenjuje istodobno s rifabutinom.
Rifapentin	<p>Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indukcija P-gp)</p>	Očekuje se da će istodobna primjena Sovaldija s rifapentinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Sovaldi. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava	<p>Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indukcija P-gp)</p>	Sovaldi je kontraindiciran s gospinom travom (vidjeti dio 4.3).
HCV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI PROTEAZE HCV-a		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	<p>Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ili BOC)</p>	Ne postoje podaci o interakcijama lijekova kod istodobne primjene Sovaldija s boceprevirom ili telaprevirom.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , $C_{min}^{a, b}$	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
OPIOIDNI ANALGETICI		
Metadon ^f (terapija održavanja metadonom [30 do 130 mg na dan])	<p><i>R-metadon</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 0,99 (0,85; 1,16) \leftrightarrow AUC 1,01 (0,85; 1,21) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-metadon</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 0,95 (0,79; 1,13) \leftrightarrow AUC 0,95 (0,77; 1,17) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> $\downarrow C_{max}$ 0,95^c (0,68; 1,33) \uparrow AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> $\downarrow C_{max}$ 0,73^c (0,65; 0,83) \leftrightarrow AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili metadona kad se sofosbuvir i metadon primjenjuju istodobno.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin ^c (jedna doza od 600 mg)	<p><i>Ciklosporin</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1,06 (0,94; 1,18) \leftrightarrow AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> $\uparrow C_{max}$ 2,54 (1,87; 3,45) \uparrow AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> $\downarrow C_{max}$ 0,60 (0,53; 0,69) \leftrightarrow AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili ciklosporina na početku istodobne primjene. Kasnije može biti potrebno pažljivo praćenje i prilagodba doze ciklosporina.
Takrolimus ^c (jedna doza od 5 mg)	<p><i>Takrolimus</i> $\downarrow C_{max}$ 0,73 (0,59; 0,90) \leftrightarrow AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> $\downarrow C_{max}$ 0,97 (0,65; 1,43) \uparrow AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 0,97 (0,83; 1,14) \leftrightarrow AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili takrolimusa na početku istodobne primjene. Kasnije može biti potrebno pažljivo praćenje i prilagodba doze takrolimusa.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
Efavirenz ^f (600 mg jedanput na dan) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili efavirenza kad se sofosbuvir i efavirenz primjenjuju istodobno.
Emtricitabin ^f (200 mg jedanput na dan) ^d	<p><i>Emtricitabin</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili emtricitabina kad se sofosbuvir i emtricitabin primjenjuju istodobno.
Tenofovidizoproksil ^f (245 mg jedanput na dan) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili tenofovidizoproksila kad se sofosbuvir i tenofovidizoproksil primjenjuju istodobno.
Rilpivirin ^f (25 mg jedanput na dan)	<p><i>Rilpivirin</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili rilpivirina kad se sofosbuvir i rilpivirin primjenjuju istodobno.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a, b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI PROTEAZE HIV-A		
Darunavir pojačan ritonaviro ^f (800/100 mg jedanput na dan)	<p><i>Darunavir</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 0,97 (0,94; 1,01) \leftrightarrow AUC 0,97 (0,94; 1,00) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> $\uparrow C_{max}$ 1,45 (1,10; 1,92) \uparrow AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 0,97 (0,90; 1,05) \leftrightarrow AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili darunavira (pojačanog ritonaviro ^m) kad se sofosbuvir i darunavir primjenjuju istodobno.
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI INTEGRAZE		
Raltegravir ^f (400 mg dvaput na dan)	<p><i>Raltegravir</i> $\downarrow C_{max}$ 0,57 (0,44; 0,75) \downarrow AUC 0,73 (0,59; 0,91) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 0,87 (0,71; 1,08) \leftrightarrow AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1,09 (0,99; 1,20) \leftrightarrow AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili raltegravira kad se sofosbuvir i raltegravir primjenjuju istodobno.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat/etinilestradiol	<p><i>Norgestromin</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1,06 (0,93; 1,22) \leftrightarrow AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>Norgestrel</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1,18 (0,99; 1,41) \leftrightarrow AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>Etinilestradiol</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1,14 (0,96; 1,36) \leftrightarrow AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze norgestimata/etinilestradiola kad se sofosbuvir i norgestimat/etinilestradiol primjenjuju istodobno.

ND/NP = nije dostupno/nije primjenjivo

- Srednja vrijednost omjera (90% CI) farmakokinetike istodobno primijenjenog lijeka sa/bez sofosbuvira i srednja vrijednost omjera sofosbuvira i GS-331007 sa/bez istodobno primijenjenog lijeka. Bez učinka = 1,00
- Sva ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca
- Usporedba na temelju povijesnih kontrola
- Primijenjen kao Atripla
- Granica bioekvivalencije 80%-125%
- Granica ekvivalencije 70%-143%

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

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

Trudnoća

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

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

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

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

Dojenje

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

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

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila u odraslih

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

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

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeće nuspojave utvrđene su za sofosbuvir u kombinaciji s ribavirinom ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (tablica 6). Nuspojave su navedene niže prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 6: Nuspojave utvrđene uz sofosbuvir u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa i ribavirinom

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

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. Smanjeni apetit utvrđen je kao nuspojava na lijek Sovaldi u kombinaciji s oralnom otopinom ribavirina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do < 12 godina.

Opis odabranih nuspojava

Srčane aritmije

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka uočeni su kada su se režimi koji sadrže sofosbuvir koristili u kombinaciji s amiodaronom i/ili drugim lijekovima koji snižavaju srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Poremećaji kože

Nepoznata učestalost: Stevens-Johnsonov sindrom

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

Istodobna infekcija HIV/HCV

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

Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre

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

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Sofosbuvir u fiksnoj kombinaciji s ledipasvirom primjenjivan je tijekom 12 tjedana u 18 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1 i s teškim oštećenjem bubrega u otvorenom ispitivanju (ispitivanje 0154). Sigurnost primjene sofosbuvira u fiksnoj kombinaciji s ledipasvirom ili velpatasvirom ispitana je u 154 bolesnika s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu (ispitivanje 4062 i ispitivanje 4063). U takvim okolnostima, izloženost metabolitu sofosbuvira GS-331007 povećana je 20 puta i premašuje razine pri kojima su nuspojave opažene u pretkliničkim ispitivanjima. U tom ograničenom skupu sigurnosnih podataka, stopa štetnih događaja i smrti nije bila očito viša od one kakva se očekuje u bolesnika s ESRD-om.

Odrasli kojima je transplantirana jetra

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Sovaldija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih temelje se na podacima 106 bolesnika liječenih Sovaldijem i ribavirinom tijekom 12 tjedana (bolesnici zaraženi genotipom 2) i tijekom 24 tjedna (bolesnici zaraženi genotipom 3) u otvorenom kliničkom ispitivanju faze 2. Nisu utvrđene nikakve nuspojave specifične za lijek Sovaldi. Opažene nuspojave većinom su bile u skladu s onima opaženim u kliničkim ispitivanjima lijeka Sovaldi plus ribavirin u odraslih (vidjeti tablicu 6). Smanjeni apetit opažen je kao vrlo česta nuspojava na lijek Sovaldi kad se primjenjivao u kombinaciji s oralnom otopinom ribavirina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do < 12 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija, direktno djelujući antivirusni; ATK oznaka: J05AP08

Mehanizam djelovanja

Sofosbuvir je pan-genotipski inhibitor HCV NS5B RNK-ovisne RNK polimeraze, koja je neophodna za umnažanje virusa. Sofosbuvir je nukleotidni predlijek iz kojeg unutarstaničnim metabolizmom nastaje farmakološki djelatan uridinu analogni trifosfat (GS-461203), koji se može ugraditi u RNK HCV-a pomoću NS5B polimeraze i djelovati kao terminator lanca. U biokemijskom testu, GS-461203 inhibirao je polimeraznu aktivnost rekombinantnog NS5B HCV-a genotipa 1b, 2a, 3a i 4a uz 50% inhibitorne koncentracije (IC_{50}) u rasponu od 0,7 do 2,6 μM . GS-461203 (djelatni metabolit sofosbuvira) nije inhibitor ljudskih DNK- i RNK-polimeraza niti je inhibitor mitohondrijske RNK-polimeraze.

Antivirusno djelovanje

U testu s replikonima HCV-a, vrijednosti učinkovite koncentracije (EC_{50}) sofosbuvira protiv replikona pune duljine iz genotipova 1a, 1b, 2a, 3a i 4a bile su 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 odnosno 0,04 μM , a vrijednosti EC_{50} sofosbuvira protiv kimeričnih replikona 1b koji kodiraju NS5B iz genotipova 2b, 5a ili 6a bile su 0,014 do 0,015 μM . Srednja vrijednost \pm SD EC_{50} sofosbuvira za kimerične replikone koji kodiraju sekvence NS5B iz kliničkih izolata iznosila je 0,068 \pm 0,024 μM za genotip 1a (n = 67), 0,11 \pm 0,029 μM za genotip 1b (n = 29), 0,035 \pm 0,018 μM za genotip 2 (n = 15) i 0,085 \pm 0,034 μM za genotip 3a (n = 106). U ovim testovima, antivirusno djelovanje sofosbuvira *in vitro* protiv manje čestih genotipova 4, 5 i 6 bilo je slično onome opaženom za genotipove 1, 2 i 3.

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

Rezistencija

U staničnoj kulturi

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

genotipova 1b, 2a, 3a i 4a koji su izražavali supstituciju S282T pokazala je smanjenu osjetljivost na GS-461203 u usporedbi s odgovarajućim divljim tipovima.

U kliničkim ispitivanjima - odrasli

U analizi objedinjenih podataka o 991 bolesnika koji su primali sofosbuvir u ispitivanjima faze 3, 226 bolesnika zadovoljilo je mjerila za analizu rezistencije zbog virološkog neuspjeha ili ranog prekida primjene lijeka tijekom ispitivanja i imalo je HCV RNK > 1000 IU/ml. Sekvence NS5B nakon početka ispitivanja bile su dostupne za 225 od 226 bolesnika, s podacima detaljnog sekvenciranja (granična vrijednost testa od 1%) za 221 od tih bolesnika. Supstitucija S282T povezana s rezistencijom na sofosbuvir nije otkrivena ni u jednog od ovih bolesnika bilo detaljnim sekvenciranjem ili populacijskim sekvenciranjem. Supstitucija S282T u NS5B bila je otkrivena u jednog ispitanika koji je primao monoterapiju Sovaldijem u ispitivanju faze 2. Taj je ispitanik na početku nosio < 1% S282T HCV-a i razvio S282T (> 99%) 4 tjedna nakon liječenja, što je promijenilo vrijednost EC₅₀ sofosbuvira 13,5 puta i smanjilo kapacitet umnažanja virusa. Supstitucija S282T vratila se na divlji tip tijekom sljedećih 8 tjedana i više se nije mogla otkriti detaljnim sekvenciranjem 12 tjedana nakon liječenja.

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

Utjecaj početnih HCV polimorfizama na ishod liječenja

Odrasla populacija

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

Pedijatrijska populacija

Prisutnost varijacija NS5B povezanih s rezistencijom nije utjecala na ishod liječenja. Svi bolesnici s početnim varijacijama NS5B povezanim s rezistencijom na nukleozidne inhibitore postigli su održan virološki odgovor (SVR) nakon liječenja sofosbuvikom.

Ukrižena rezistencija

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost sofosbuvira bila je procijenjena u pet ispitivanja faze 3 u ukupno 1568 odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C uzrokovanim genotipovima 1 do 6. Jedno je ispitivanje bilo provedeno u kombinaciji s peginterferonom alfa 2a i ribavirinom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i imali su kronični hepatitis C uzrokovan genotipovima 1, 4, 5 ili 6, dok su ostala četiri ispitivanja bila provedena u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C uzrokovanim genotipovima 2 ili 3 uključujući jedno u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, jedno u bolesnika koji nisu podnosili interferon, nisu bili pogodni za liječenje interferonom ili nisu dali pristanak za liječenje interferonom, jedno u bolesnika prethodno liječenih režimom na bazi interferona

i jedno u svih bolesnika bez obzira na prethodno liječenje ili sposobnost primanja liječenja interferonom. Bolesnici u tim ispitivanjima imali su kompenziranu bolest jetre uključujući cirozu. Sofosbuvir je bio primjenjivan u dozi od 400 mg jedanput na dan. Doza ribavirina temeljena na tjelesnoj težini iznosila je 1000-1200 mg na dan primijenjena u dvije odvojene doze, a doza peginterferona alfa 2a, kad se primjenjivala, iznosila je 180 µg tjedno. Trajanje liječenja bilo je fiksno u svakom ispitivanju i nije ovisilo o razini HCV RNK kod bolesnika (nije se koristio algoritam za liječenje prema odgovoru bolesnika).

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

Klinička ispitivanja u bolesnika s kroničnim hepatitisom C uzrokovanim genotipovima 1, 4, 5 i 6

Odrasli bolesnici koji prethodno nisu liječeni - NEUTRINO (ispitivanje 110)

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

Medijan dobi liječenih bolesnika (n = 327) bio je 54 godine (raspon: 19 do 70); 64% bolesnika bili su muškarci; 79% bili su bijelci, 17% bili su crnci; 14% bili su hispano ili latino-porijekla; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 29 kg/m² (raspon: 18 do 56 kg/m²); 78% imalo je početni HCV RNK veći od 6 log₁₀ IU/ml; 17% imalo je cirozu; 89% imalo je HCV-genotip 1 i 11% je imalo HCV-genotip 4, 5 ili 6. Tablica 7 prikazuje stope odgovora u terapijskoj skupini koja je primala sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tablica 7: Stope odgovora u ispitivanju NEUTRINO

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

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

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

Stope odgovora za odabrane podskupine prikazane su u tablici 8.

Table 8: Stope SVR12 za odabrane podskupine u ispitivanju NEUTRINO

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

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

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

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

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

FISSION je bilo randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom u kojem se procjenjivalo 12 tjedana liječenja sofosbuvinom i ribavirinom u usporedbi s 24 tjedna liječenja peginterferonom alfa 2a i ribavirinom bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i imali su infekciju genotipovima 2 ili 3 HCV-a. Primjenjivane doze ribavirina u skupini koja je primala sofosbuvir + ribavirin bile su temeljene na tjelesnoj težini i iznosile su 1000-1200 mg na dan, a u skupini koja je primala peginterferon alfa 2a + ribavirin iznosile su 800 mg na dan bez obzira na tjelesnu težinu. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 i stratificirani prema cirozi (prisutna *naspram* odsutna), genotipu HCV-a (2 *naspram* 3) i početnoj razini HCV RNK ($< 6 \log_{10}$ IU/ml *naspram* $\geq 6 \log_{10}$ IU/ml). Bolesnici s genotipom 2 ili 3 HCV-a bili su uključeni u omjeru od približno 1:3.

Medijan dobi liječenih bolesnika (n = 499) bio je 50 godina (raspon: 19 do 77); 66% bolesnika bili su muškarci; 87% bili su bijelci, 3% bili su crnci; 14% bili su hispano- ili latino-porijekla; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase bila je 28 kg/m² (raspon: 17 do 52 kg/m²); 57% je imalo početnu razinu HCV RNK veću od 6 log₁₀ IU/ml; 20% imalo je cirozu; 72% imalo je HCV genotip 3. Tablica 9 prikazuje stope odgovora u terapijskim skupinama koje su primale sofosbuvir + ribavirin i peginterferon alfa + ribavirin.

Table 9: Stope odgovora u ispitivanju FISSION

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

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

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

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

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

Stope odgovora kod bolesnika s cirozom na početku prikazane su u tablici 10 prema genotipu HCV-a.

Tablica 10: Stope SVR12 prema cirozi i genotipu u ispitivanju FISSION

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

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

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

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

Tablica 11: Stope odgovora u ispitivanju POSITRON

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

a. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.
b. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

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

Tablica 12 prikazuje analizu prisutnosti ciroze i klasifikacije prema interferonu u podskupinama prema genotipu.

Tablica 12: Stope SVR12 u odabranim podskupinama prema genotipu u ispitivanju POSITRON

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

Prethodno liječeni odrasli - FUSION (ispitivanje 108)

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

Medijan dobi liječenih bolesnika (n = 201) bio je 56 godina (raspon: 24 do 70); 70% bolesnika bili su muškarci; 87% bili su bijelci; 3% bili su crnci; 9% bili su hispano- ili latino-porijekla; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase bila je 29 kg/m² (raspon: 19 do 44 kg/m²); 73% imalo je početnu razinu HCV RNK veću od 6 log₁₀ IU/ml; 34% imalo je cirozu; 63% imalo je HCV-genotip 3; 75% je prethodno imalo relaps. Tablica 13 prikazuje stope odgovora u terapijskim skupinama koje su primale sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana i 16 tjedana.

Tablica 13: Stope odgovora u ispitivanju FUSION

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

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

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

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

Tablica 14 prikazuje analizu prisutnosti ciroze i odgovora na prethodno liječenje HCV-a u podskupinama prema genotipu.

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

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

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

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

Medijan dobi liječenih bolesnika (n = 419) bio je 51 godina (raspon: 19 do 74); 60% bolesnika bili su muškarci; medijan indeksa tjelesne mase iznosio je 25 kg/m² (raspon: 17 do 44 kg/m²); srednja vrijednost početne razine HCV RNK bila je 6,4 log₁₀ IU/ml; 21% imalo je cirozu; 78% imalo je HCV-genotip 3; 65% je prethodno imalo relaps. Tablica 15 prikazuje stope odgovora u terapijskim skupinama koje su primale sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana i 24 tjedna.

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

Tablica 15: Stope odgovora u ispitivanju VALENCE

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

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

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

Tablica 16 prikazuje analizu prisutnosti ciroze i prethodne izloženosti liječenju HCV-a u podskupinama prema genotipu.

Tablica 16: Stope SVR12 za odabrane podskupine prema genotipu u ispitivanju VALENCE

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

Podudarnost između SVR12 i SVR24

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

Klinička djelotvornost i sigurnost u posebnim populacijama***Odrasli bolesnici istodobno zaraženi HCV/HIV-om – PHOTON-1 (ispitivanje 123)***

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

Tablica 17 prikazuje stope odgovora prema genotipu i izloženosti prethodnom liječenju HCV-a.

Tablica 17: Stope odgovora u ispitivanju PHOTON-1

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

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

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

Tablica 18 prikazuje analizu prisutnosti ciroze u podskupinama prema genotipu.

Tablica 18: Stope SVR12 za odabrane podskupine prema genotipu u ispitivanju PHOTON-1

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

TN = prethodno nisu liječeni; TE = prethodno liječeni.

Odrasli bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre – ispitivanje 2025

Sofosbuvir je bio ispitan u bolesnika zaraženih HCV-om prije transplantacije jetre u otvorenom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala sigurnost i djelotvornost sofosbuvira i ribavirina primijenjenih prije transplantacije kako bi se spriječila ponovna infekcija HCV-om nakon transplantacije. Primarni ishod ispitivanja bio je virološki odgovor nakon transplantacije (pTVR, HCV RNK < donje granice kvantifikacije u 12. tjednu nakon transplantacije). Bolesnici zaraženi HCV-om, bez obzira na genotip, s hepatocelularnim karcinomom (HCC) koji su zadovoljavali kriterije MILAN primali su 400 mg sofosbuvira i 1000-1200 mg ribavirina dnevno tijekom najviše 24 tjedna, naknadno produljeno na 48 tjedana, ili do trenutka transplantacije jetre, što god je bilo prije. Interim analiza bila je provedena na 61 bolesniku koji je primao sofosbuvir i ribavirin; većina bolesnika imala je HCV-genotip 1, 44 bolesnika imalo CPT stadij A, a 17 bolesnika imalo je CPT stadij B. Od 61 bolesnika, u 44 bolesnika transplantacija jetre obavljena je nakon najviše 48 tjedana liječenja sofosbuvikom i ribavirinom; 41 je imao HCV RNK < donje granice kvantifikacije u vrijeme transplantacije (LLOQ). Stope virološkog odgovora u 41 bolesnika s transplantiranom jetrom i HCV RNK < donje granice kvantifikacije opisane su u tablici 19. Trajanje virološke supresije prije transplantacije bilo je najjači prediktivni čimbenik za pTVR u onih koji su imali HCV RNK < donje granice kvantifikacije u vrijeme transplantacije.

Tablica 19: Virološki odgovor nakon transplantacije u bolesnika s HCV RNK < donje granice kvantifikacije u vrijeme transplantacije jetre

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

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

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

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

Odrasli bolesnici kojima je transplantirana jetra – ispitivanje 0126

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

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

Pregled ishoda liječenja prema terapijskom režimu i trajanju, usporedba ispitivanja

Sljedeće tablice (od tablice 20 do tablice 23) prikazuju podatke iz ispitivanja faze 2 i faze 3 koji su važni za doziranje kako bi se pomoglo kliničarima da odrede najbolji režim za pojedinog bolesnika.

Tablica 20: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 1 HCV-a

Populacija bolesnika (broj/naziv ispitivanja)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopa SVR12 % (n/N)
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tjedana	Ukupno	90% (262/292)
		Genotip 1a	92% (206/225)
		Genotip 1b	83% (55/66)
		Bez ciroze	93% (253/273)
		S cirozom	80% (43/54)
Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om, a koji prethodno nisu liječeni (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tjedna	Ukupno	76% (87/114)
		Genotip 1a	82% (74/90)
		Genotip 1b	54% (13/24)
		Bez ciroze	77% (84/109)
		S cirozom	60% (3/5)
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni (QUANTUM ^b i 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 tjedna	Ukupno ^c	65% (104/159)
		Genotip 1a ^c	69% (84/121)
		Genotip 1b ^c	53% (20/38)
		Bez ciroze ^c	68% (100/148)
		S cirozom ^c	36% (4/11)

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

- Za prethodno liječene bolesnike s infekcijom genotipom 1 HCV-a ne postoje podaci za kombinaciju sofosbuvira, peginterferona alfa i ribavirina. Potrebno je razmotriti mogućnost liječenja tih bolesnika i mogućnost produljenja trajanja terapije sofosbuvikom, peginterferonom alfa i ribavirinom na više od 12 tjedana do najviše 24 tjedna, osobito u podskupina s jednim ili više čimbenika koji se otprije povezuju s nižim stopama odgovora na terapiju temeljenu na interferonu (*prethodni izostanak odgovora* na terapiju peginterferonom alfa i ribavirinom, uznapredovala fibroza/ciroza, visoke početne koncentracije virusa, crna rasa, ne-CC genotip IL28B).
- Ovo su eksplorativna ispitivanja ili ispitivanja faze 2. Ishode treba tumačiti s oprezom, zbog malog broja ispitanika i zato što odabir bolesnika može utjecati na stope SVR-a.
- Sažeti podaci iz oba ispitivanja.

Tablica 21: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 2 HCV-a

Populacija bolesnika (broj/naziv ispitivanja)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopa SVR12 % (n/N)
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	95% (69/73)
		Bez ciroze	97% (59/61)
		S cirozom	83% (10/12)
Bolesnici koji nisu podnosili interferon, nisu bili pogodni za liječenje interferonom ili nisu dali pristanak za liječenje interferonom (POSITRON)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	93% (101/109)
		Bez ciroze	92% (85/92)
		S cirozom	94% (16/17)
Prethodno liječeni bolesnici (FUSION)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	82% (32/39)
		Bez ciroze	90% (26/29)
		S cirozom	60% (6/10)

Populacija bolesnika (broj/naziv ispitivanja)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopa SVR12 % (n/N)
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	97% (31/32)
		Bez ciroze	97% (29/30)
		S cirozom	100% (2/2)
Prethodno liječeni bolesnici (VALENCE)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	90% (37/41)
		Bez ciroze	91% (30/33)
		S cirozom	88% (7/8)
Prethodno liječeni bolesnici (FUSION)	SOF+RBV 16 tjedana	Ukupno	89% (31/35)
		Bez ciroze	92% (24/26)
		S cirozom	78% (7/9)
Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om, a koji prethodno nisu liječeni (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tjedana	Ukupno	88% (23/26)
		Bez ciroze	88% (22/25)
		S cirozom	100% (1/1)
Prethodno liječeni bolesnici koji su istodobno zaraženi HIV-om (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tjedna	Ukupno ^a	93% (14/15)
		Bez ciroze ^a	92% (12/13)
		S cirozom ^a	100% (2/2)
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni (ELECTRON ^b i PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tjedana	Ukupno ^c	96% (25/26)
Prethodno liječeni bolesnici (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tjedana	Ukupno	96% (22/23)
		Bez ciroze	100% (9/9)
		S cirozom	93% (13/14)

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

a. Ovo su preliminarni podaci.

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

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

Tablica 22: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 3 HCV-a

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

Populacija bolesnika (broj/naziv ispitivanja)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopa SVR12 % (n/N)
Prethodno liječeni bolesnici koji su istodobno zaraženi HIV-om (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tjedna	Ukupno ^a	92% (12/13)
		Bez ciroze ^a	100% (8/8)
		S cirozom ^a	80% (4/5)
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni (ELECTRON ^b i PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tjedana	Ukupno ^c	97% (38/39)
Prethodno liječeni bolesnici (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tjedana	Ukupno	83% (20/24)
		Bez ciroze	83% (10/12)
		S cirozom	83% (10/12)

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

a. Ovo su preliminarni podaci.

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

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

Tablica 23: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 4, 5 i 6 HCV-a

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

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

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Ispitivanje 0154 bilo je otvoreno kliničko ispitivanje u kojem se procijenila sigurnost i djelotvornost 24-tjednog liječenja sofosbuvikom u kombinaciji s ribavirinom u 20 bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1 ili 3 i s teškim oštećenjem bubrega koje nije zahtijevalo dijalizu. Nakon liječenja sofosbuvikom u dozi od 200 mg odnosno 400 mg u kombinaciji s ribavirinom, stopa SVR12 u bolesnika s ESRD-om iznosila je 40% odnosno 60%. U ispitivanju 0154 procijenjene su također sigurnost i djelotvornost 12-tjednog liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom u 18 bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1 i teškim oštećenjem bubrega koje nije zahtijevalo dijalizu. Na početku ispitivanja dva su bolesnika imala cirozu, a srednja vrijednost eGFR iznosila je 24,9 ml/min (raspon: 9,0-39,6). SVR12 je postignut u 100% (18/18) bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvikom.

Ispitivanje 4063 bilo je otvoreno ispitivanje u kojem je procijenjena fiksna kombinacija sofosbuvira i ledipasvira u 95 bolesnika s infekcijom HCV-om s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu. Stope SVR-a u skupinama koje su liječene ledipasvirom/sofosbuvikom 8, 12 odnosno 24 tjedna bile su 93% (42/45), 100% (31/31) odnosno 79% (15/19). Ni u jednog od sedmero bolesnika koji nisu postigli SVR12 nije zabilježen virološki neuspjeh ili relaps.

Ispitivanje 4062 bilo je otvoreno ispitivanje u kojem je procijenjena fiksna kombinacija doza sofosbuvira i velpatasvira u 59 bolesnika zaraženih HCV-om s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu. Stopa SVR-a bila je 95% (56/59); od tri bolesnika koja nisu postigla SVR12, u jednog je bolesnika koji je završio liječenje sofosbuvikom i velpatasvirom zabilježen relaps.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost sofosbuvira u bolesnika zaraženih HCV-om u dobi od 3 godine i starijih procijenjena je u otvorenom kliničkom ispitivanju faze 2 u koje je bilo uključeno 106 bolesnika s kroničnom infekcijom HCV-om genotipa 2 (n = 31) ili genotipa 3 (n = 75). Bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 2 u kliničkom su ispitivanju liječeni sofosbuvikom s ribavirinom tijekom 12 tjedana, a oni zaraženi HCV-om genotipa 3 liječeni su tijekom 24 tjedna.

Bolesnici u dobi od 12 do <18 godina:

Sofosbuvir je procijenjen u 52 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina zaražena HCV-om genotipa 2 (n = 13) ili genotipa 3 (n = 39). Medijan dobi iznosio je 15 godina (raspon: od 12 do 17 godina); 40% bolesnika bile su žene, 90% bili su bijelci, 4% crnci i 2% Azijci; 4% bolesnika bili su hispano- ili latino porijekla; srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 60,4 kg (raspon: od 29,6 do 75,6 kg); 17% bolesnika bilo je prethodno liječeno; 65% imalo je početne razine HCV RNK-a više ili jednake 800 000 IU/ml te nijedan bolesnik nije imao utvrđenu cirozu. Većina bolesnika (69%) zaražena je vertikalnom transmisijom.

Stopa SVR12 bila je ukupno 98% (100% [13/13] u bolesnika s genotipom 2 i 97% [38/39] u bolesnika s genotipom 3). Nijedan bolesnik nije imao virološki neuspjeh ili relaps tijekom liječenja; jedan je bolesnik zaražen HCV-om genotipa 3 postigao SVR4, no nije se vratio na pregled za SVR12.

Bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina:

Sofosbuvir je procijenjen u 41 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina zaraženog HCV-om genotipa 2 (n = 13) ili genotipa 3 (n = 28). Medijan dobi iznosio je 9 godina (raspon: od 6 do 11 godina); 73% bolesnika bile su žene, 71% bili su bijelci i 20% Azijci; 15% bolesnika bilo je hispano- ili latino porijekla; srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 33,7 kg (raspon: od 15,1 do 80,0 kg); 98% bolesnika nije bilo prethodno liječeno; 46% imalo je početne razine HCV RNK-a više ili jednake 800 000 IU/ml te nijedan bolesnik nije imao utvrđenu cirozu. Većina bolesnika (98%) zaražena je vertikalnom transmisijom.

Stopa SVR12 bila je 100% (100% [13/13] u bolesnika s genotipom 2 i 100% [28/28] u bolesnika s genotipom 3). Nijedan bolesnik nije imao virološki neuspjeh ili relaps tijekom liječenja.

Bolesnici u dobi od 3 do < 6 godina:

Sofosbuvir je procijenjen u 13 bolesnika u dobi od 3 do < 6 godina zaraženih HCV-om genotipa 2 (n = 5) ili genotipa 3 (n = 8). Medijan dobi iznosio je 4 godine (raspon: od 3 do 5 godina); 77% bolesnika bile su žene, 69% bili su bijelci, 8% crnci i 8% Azijci; 8% bolesnika bili su hispano- ili latino porijekla; srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 16,8 kg (raspon: od 13,0 do 19,2 kg); 100% bolesnika nije bilo prethodno liječeno; 23% imalo je početne razine HCV RNK-a više ili jednake 800 000 IU/ml te nijedan bolesnik nije imao utvrđenu cirozu. Većina bolesnika (85%) zaražena je vertikalnom transmisijom.

Stopa SVR12 bila je ukupno 92% (80% [4/5] u bolesnika s genotipom 2 i 100% [8/8] u bolesnika s genotipom 3). Nijedan bolesnik nije imao virološki neuspjeh ili relaps tijekom liječenja; jedan bolesnik zaražen HCV-om genotipa 2 prijevremeno je prekinuo liječenje u ispitivanju nakon tri dana zbog čudnog okusa lijeka i nije se vratio u 12. tjednu nakon liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

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

Utjecaj hrane

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

Linearnost/nelinearnost

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

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Spol i rasa

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

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

Sažeti prikaz utjecaja različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost sofosbuviru i GS-331007 u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega, kako je opisano u nastavku, prikazan je u tablici 24.

Tablica 24: Utjecaj različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost (AUC) sofosbuviru i GS-331007 u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega

	HCV-negativni ispitanici				Ispitanici zaraženi HCV-om		
	Blago oštećenje bubrega (eGFR ≥ 50 i < 80 ml/min/1,73 m ²)	Umjereno oštećenje bubrega (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m ²)	Teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD koji zahtijeva dijalizu		Teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD koji zahtijeva dijalizu
				Doza 1 h prije dijalize	Doza 1 h poslije dijalize		
Sofosbuvir	1,6 puta \uparrow	2,1 puta \uparrow	2,7 puta \uparrow	1,3 puta \uparrow	1,6 puta \uparrow	~2 puta \uparrow	1,9 puta \uparrow
GS-331007	1,6 puta \uparrow	1,9 puta \uparrow	5,5 puta \uparrow	≥ 10 puta \uparrow	≥ 20 puta \uparrow	~7 puta \uparrow	21 puta \uparrow

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana u odraslih HCV-negativnih bolesnika s blagim (eGFR ≥ 50 i < 80 ml/min/1,73m²), umjerenim (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²), teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su trebali hemodijalizu, nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira u odnosu na odrasle bolesnike s normalnom funkcijom bubrega (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 se učinkovito odstranjuje hemodijalizom uz koeficijent ekstrakcije od približno 53%. Nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira, tijekom 4 sata hemodijalize uklonilo se 18% primijenjene doze sofosbuvira.

U odraslih bolesnika zaraženih HCV-om i s teškim oštećenjem bubrega koji su bili liječeni sofosbuvikom u dozi od 200 mg i ribavirinom (n = 10) ili sofosbuvikom u dozi od 400 mg i ribavirinom (n = 10) tijekom 24 tjedna ili ledipasvirom/sofosbuvikom u dozi od 90/400 mg (n = 18) tijekom 12 tjedana, farmakokinetika sofosbuvira i GS-331007 bila je u skladu s onom opaženom u HCV-negativnih odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Farmakokinetika sofosbuvira i GS-331007 ispitana je u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu, liječenih ledipasvirom/sofosbuvikom (n = 94) tijekom 8, 12 ili 24 tjedna ili sofosbuvikom/velpatasvirom (n = 59) tijekom 12 tjedana i uspoređenih s bolesnicima bez oštećenja bubrega u ispitivanjima ledipasvira/sofosbuvira i sofosbuvira/velpatasvira faze 2/3 (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

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

Pedijatrijska populacija

Izloženost sofosbuviru i GS-331007 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih bila je slična izloženosti u odraslih iz ispitivanja faze 2/3 nakon primjene sofosbuvira. Farmakokinetika sofosbuvira i GS-331007 nije ustanovljena u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
mikrokristalična celuloza
umrežena karmelozanatrij
koloidni bezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid
makrogol
talk
željezov oksid, žuti

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

6 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Sovaldi 400 mg tablete isporučuju se u bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE), s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, koje sadrže 28 filmom obloženih tableta sa sredstvom za sušenje od silika-gela i poliesterskom vatom.

Sovaldi 200 mg tablete isporučuju se u bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE), s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, koje sadrže 28 filmom obloženih tableta i poliestersku vatu.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- kutije koje sadrže 1 bočicu s 28 filmom obloženih tableta
- i samo za tablete od 400 mg; kutije koje sadrže 84 (3 bočice s 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Sovaldi 150 mg obložene granule u vrećici
Sovaldi 200 mg obložene granule u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sovaldi 150 mg obložene granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 150 mg sofosbuvira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna vrećica od 150 mg sadrži 173 mg laktoze (u obliku hidrata).

Sovaldi 200 mg obložene granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 200 mg sofosbuvira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna vrećica od 200 mg sadrži 231 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložene granule u vrećici.

Bijele do bjelkaste obložene granule u vrećici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sovaldi je indiciran u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kroničnog hepatitisa C (CHC) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Preporučena doza lijeka Sovaldi u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih temelji se na tjelesnoj težini (kako je navedeno u tablici 2). Lijek Sovaldi treba uzimati s hranom (vidjeti dio 5.2).

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

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

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

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

- Za prethodno liječene bolesnike s infekcijom HCV-om genotipa 1 ne postoje podaci za kombinaciju Sovaldija, ribavirina i peginterferona alfa (vidjeti dio 4.4).
- Potrebno je razmotriti mogućnost produljenja trajanja terapije na više od 12 tjedana do najviše 24 tjedna, osobito u podskupina s jednim ili više čimbenika koji se otprije povezuju s nižim stopama odgovora na terapiju na bazi interferona (npr. uznapredovala fibroza/ciroza, visoke početne koncentracije virusa, crna rasa, ne-CC genotip IL28B, prethodni izostanak odgovora na terapiju peginterferonom alfa i ribavirinom).
- Odrasli: doza ribavirina temelji se na tjelesnoj težini (< 75 kg = 1000 mg i ≥ 75 kg = 1200 mg); primjenjuje se peroralno, podijeljena u dvije doze, s hranom. Pedijatrijski bolesnici: preporučene doze ribavirina vidjeti u tablici 3 u nastavku.
- Vidjeti tablicu 2 za preporuke o doziranju lijeka Sovaldi na temelju tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih.
- Vidjeti tablicu 3 za preporuke o doziranju ribavirina na temelju tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih.
- Vidjeti u nastavku pod naslovom Posebne populacije bolesnika – Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre.

Tablica 2: Doziranje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih koji uzimaju Sovaldi granule za peroralnu primjenu*

Tjelesna težina (kg)	Doziranje Sovaldi granula za peroralnu primjenu	Dnevna doza sofosbuvira
≥ 35	dvije vrećice granula od 200 mg jedanput na dan	400 mg na dan
od 17 do <35	jedna vrećica granula od 200 mg jedanput na dan	200 mg na dan
< 17	jedna vrećica granula od 150 mg jedanput na dan	150 mg na dan

* Sovaldi je dostupan i u obliku filmom obloženih tableta za primjenu u pedijatrijskih bolesnika s CHC-om u dobi od 3 godine i starijih (vidjeti dio 5.1). Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za Sovaldi 200 mg ili 400 mg tablete.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih preporučuje se sljedeće doziranje ribavirina, pri čemu je ribavirin podijeljen u dvije dnevne doze i uzima se s hranom:

Tablica 3. Smjernice za doziranje ribavirina kad se primjenjuje u kombinaciji s lijekom Sovaldi u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih zaraženih HCV-om

Tjelesna težina (kg)	Doza ribavirina*
< 47	15 mg/kg na dan
47 - 49	600 mg na dan
50 - 65	800 mg na dan
66 - 80	1000 mg na dan
> 81	1200 mg na dan

* Dnevna doza ribavirina temelji se na tjelesnoj težini i primjenjuje se peroralno, podijeljena u dvije doze, s hranom.

Za istodobnu primjenu s drugim direktno djelujućim antivirusicima protiv HCV-a, vidjeti dio 4.4.

Prilagodba doze u odraslih

Ne preporučuje se smanjenje doze Sovaldija.

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

Ako bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu potencijalno povezanu s ribavirinom, dozu ribavirina potrebno je prilagoditi ili prekinuti njegovu primjenu, ako je to primjereno, sve dok se nuspojava ne povuče ili se ne smanji težina nuspojave. Tablica 4 daje smjernice za prilagodbu doze i prekid primjene na temelju koncentracije hemoglobina i srčanog statusa bolesnika.

Tablica 4: Smjernica za prilagodbu doze ribavirina kod istodobne primjene s lijekom Sovaldi u odraslih

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

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

Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih

Ne preporučuje se smanjenje doze Sovaldija.

Ako bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu potencijalno povezanu s ribavirinom, dozu ribavirina potrebno je prilagoditi ili prekinuti njegovu primjenu, ako je to primjereno, sve dok se nuspojava ne povuče ili se ne smanji težina nuspojave. Pogledajte smjernice za prilagodbu doze ili prekid primjene u informacijama o propisivanju ribavirina.

Prekid doziranja

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

Povraćanje i propuštene doze

Bolesnike treba uputiti da uzmu dodatnu dozu ako povraćanje nastupi u roku od 2 sata nakon doziranja. Ako povraćanje nastupi kada je od uzimanja doze prošlo više od 2 sata, nije potrebno

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

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

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze Sovaldija u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procjena brzine glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) i završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) koji zahtijeva hemodijalizu. U tih se bolesnika Sovaldi može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nisu dostupne nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Oštećenje jetre

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

Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre

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

Odrasli kojima je transplantirana jetra

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

Pedijatrijska populacija u dobi < 3 godine

Sigurnost i djelotvornost Sovaldija u djece u dobi < 3 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Sovaldi se mora uzeti netom prije jela, netom nakon jela ili uz jelo.

Kao pomoć pri gutanju, granule Sovaldi možete uzeti s hranom ili vodom kako je opisano u nastavku. Sovaldi možete progutati i bez hrane ili vode.

Uzimanje granula Sovaldi s hranom radi lakšeg gutanja

Kako bi granule uzeli s hranom i tako ih lakše progutali, bolesnike je potrebno uputiti da granule istresu preko jedne ili više žlica meke hrane koja nije kisela, sobne ili niže temperature. Bolesnike je potrebno uputiti da Sovaldi granule uzmu u roku od 30 minuta od pažljivog miješanja s hranom te da

progutaju cjelokupan sadržaj bez žvakanja kako bi izbjegli gorak okus. Primjeri hrane koja nije kisela jesu čokoladni sirup, pire krumpir i sladoled.

Uzimanje granula Sovaldi s vodom radi lakšeg gutanja

Kako bi granule uzeli s vodom, bolesnike je potrebno uputiti da granule mogu staviti izravno u usta i progutati ih s vodom.

Uzimanje granula Sovaldi bez hrane ili vode

Kako bi granule uzeli bez hrane ili vode, bolesnike je potrebno uputiti da granule mogu staviti izravno u usta i progutati ih. Bolesnicima treba savjetovati da progutaju cjelokupni sadržaj bez žvakanja (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

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

Teška bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka koji mogu biti opasni po život opaženi su kada su se režimi koji sadrže sofosbuvir koristili u kombinaciji s amiodaronom. Bradikardija se uglavnom pojavljivala unutar nekoliko sati do nekoliko dana, no slučajevi s duljim vremenom do nastupa bradikardije opaženi su i u razdoblju do uglavnom 2 tjedna nakon početka liječenja HCV-a.

U bolesnika koji primaju Sovaldi amiodaron se smije koristiti samo u situacijama kada se drugi zamjenski antiaritmici ne podnose ili su kontraindicirani

Ako se istodobna primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuje se kardiološki nadzor i hospitalizacija tijekom prvih 48 sati istodobne primjene, nakon čega je tijekom najmanje prva 2 tjedna liječenja potrebno svakodnevno ambulantno praćenje ili samopraćenje srčane frekvencije.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, kardiološki nadzor opisan u tekstu iznad treba također provesti u bolesnika koji su prekinuli uzimanje amiodarona unutar nekoliko posljednjih mjeseci, a započet će terapiju Sovaldijem.

Sve bolesnike koji istodobno primaju ili su nedavno primali amiodaron treba upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te im je potrebno savjetovati da hitno potraže liječnički savjet ukoliko osjete iste.

Istodobna infekcija HCV/HBV (virus hepatitisa B)

Tijekom ili nakon liječenja direktno djelujućim antiviroticima, zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), neki od njih sa smrtnim ishodom. Probir na HBV mora se provesti u svih

bolesnika prije početka liječenja. Bolesnici istodobno zaraženi HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

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

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

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

Liječenje bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 5 ili 6

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

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

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

Istodobna primjena s drugim direktno djelujućim antivirusicima protiv HCV-a

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

Trudnoća i istodobna primjena ribavirina

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

Primjena s umjerenim induktorima P-gp-a

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

Primjena u bolesnika s dijabetesom

Nakon uvođenja liječenja HCV infekcije direktno djelujućim antivirusikom, bolesnici s dijabetesom mogu imati bolju kontrolu glukoze u krvi, što može dovesti do simptomatske hipoglikemije. Razine glukoze u bolesnika s dijabetesom koji započinju liječenje direktno djelujućim antivirusikom treba pažljivo nadzirati, posebno unutar prva tri mjeseca, te prema potrebi prilagoditi lijek protiv dijabetesa. Liječnik zadužen za praćenje dijabetesa u bolesnika mora biti obaviješten o uvođenju terapije direktno djelujućim antivirusikom.

Oštećenje bubrega

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i ESRD-om koji zahtijeva hemodijalizu. U tih se bolesnika Sovaldi može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nisu dostupne nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Kad se Sovaldi primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa/ribavirinom, pročitajte također sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin za bolesnike s klirensom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min (vidjeti također dio 5.2).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sofosbuvir je nukleotidni predlijek. Nakon peroralne primjene Sovaldija, sofosbuvir se brzo apsorbira i opsežno se metabolizira kod prvog prolaska kroz jetru i u crijevima. Unutarstanično hidrolitičko cijepanje predlijeka katalizirano enzimima uključujući karboksilesterazu 1, nakon kojeg slijede fosforilacijski koraci katalizirani nukleotidnim kinazama, rezultira stvaranjem farmakološki djelatnog uridinskog nukleozidnog analoga trifosfata. Glavni inaktivni cirkulirajući metabolit GS-331007 na koji otpada više od 90% sistemske izloženosti tvarima povezanim s lijekom stvara se slijednim i usporednim putevima nastanka djelatnog metabolita. Na prekursor sofosbuvira otpada približno 4% sistemske izloženosti tvarima povezanim s lijekom (vidjeti dio 5.2). U ispitivanjima kliničke farmakologije, i sofosbuvir i GS-331007 bili su praćeni u svrhu farmakokinetičkih analiza.

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

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

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

Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

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

Utjecaj terapije direktno djelujućim antiviruscima na lijekove koji se metaboliziraju putem jetre

Na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju putem jetre (npr. imunosupresivi, kao što su inhibitori kalcineurina) mogu utjecati promjene u funkciji jetre nastale tijekom terapije direktno djelujućim antiviruscima, a koje su povezane s klirensom HCV-a.

Druge interakcije

Podaci o interakcijama Sovaldija s drugim lijekovima koji bi se mogli istodobno primjenjivati sažeto su prikazani u tablici 5 niže (gdje je 90% interval pouzdanosti (CI) omjera geometrijske srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (GLSM) bio unutar “↔”, protezao se iznad “↑”, ili ispod “↓” unaprijed određenih granica ekvivalencije). Tablica nije zaključna.

Tablica 5: Interakcije između Sovaldija i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a, b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
ANALEPTICI		
Modafinil	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istodobna primjena Sovaldija s modafinilom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka Sovaldija. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena.
ANTIARITMICI		
Amiodaron	Učinak na koncentracije amiodarona i sofosbuvira nije poznat.	Istodobna primjena amiodarona s režimom koji sadrži sofosbuvir može dovesti do ozbiljne simptomatske bradikardije. Smije se koristiti samo ako nije dostupno niti jedno zamjensko liječenje. Preporučuje se pažljivo praćenje ako se ovaj lijek primjenjuje sa Sovaldijem (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
ANTIKOAGULANSI		
Antagonisti vitamina K	Interakcija nije ispitana.	Preporučuje se pomno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) uz sve antagoniste vitamina K zbog promjena u funkciji jetre tijekom liječenja Sovaldi.
ANTIKONVULZIVI		
Fenobarbital Fenitoin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Sovaldi je kontraindiciran s fenobarbitalom i fenitoinom (vidjeti dio 4.3).
Karbamazepin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (ND/NP) GS 331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (ND/NP) (Indukcija P-gp)	Sovaldi je kontraindiciran s karbamazepinom (vidjeti dio 4.3).
Okskarbazepin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istodobna primjena Sovaldija s okskarbazepinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka Sovaldija. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
ANTIMIKOBAKTERICI		
Rifampicin (jedna doza od 600 mg)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (ND/NP) (Indukcija P-gp)	Sovaldi je kontraindiciran s rifampicinom (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (ND/NP) <i>GS 331007</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (ND/NP) (Indukcija P-gp)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Sovaldi kad se primjenjuje istodobno s rifabutinom.
Rifapentin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istodobna primjena Sovaldija s rifapentinom smanjiti koncentraciju sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Sovaldi. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Sovaldi je kontraindiciran s gospinom travom (vidjeti dio 4.3).
HCV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI PROTEAZE HCV-a		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ili BOC)	Ne postoje podaci o interakcijama lijekova kod istodobne primjene Sovaldija s boceprevirom ili telaprevirom.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
OPIOIDNI ANALGETICI		
Metadon ^f (terapija održavanja metadonom [30 do 130 mg na dan])	<p>R-metadon ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p>S-metadon ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (ND/NP)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili metadona kad se sofosbuvir i metadon primjenjuju istodobno.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin ^c (jedna doza od 600 mg)	<p>Ciklosporin ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (ND/NP)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (ND/NP)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili ciklosporina na početku istodobne primjene. Kasnije može biti potrebno pažljivo praćenje i prilagodba doze ciklosporina.
Takrolimus ^c (jedna doza od 5 mg)	<p>Takrolimus ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (ND/NP)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (ND/NP)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili takrolimusa na početku istodobne primjene. Kasnije može biti potrebno pažljivo praćenje i prilagodba doze takrolimusa.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
Efavirenz ^f (600 mg jedanput na dan) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili efavirena kad se sofosbuvir i efavirenz primjenjuju istodobno.
Emtricitabin ^f (200 mg jedanput na dan) ^d	<p><i>Emtricitabin</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili emtricitabina kad se sofosbuvir i emtricitabin primjenjuju istodobno.
Tenofovirdizoproksil ^f (245 mg jedanput na dan) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili tenofovirdizoproksila kad se sofosbuvir i tenofovirdizoproksil primjenjuju istodobno.
Rilpivirin ^f (25 mg jedanput na dan)	<p><i>Rilpivirin</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili rilpivirina kad se sofosbuvir i rilpivirin primjenjuju istodobno.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90% interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a, b}	Preporuka za istodobnu primjenu sa Sovaldijem
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI PROTEAZE HIV-A		
Darunavir pojačan ritonaviro ^f (800/100 mg jedanput na dan)	<p><i>Darunavir</i></p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01)</p> <p>↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00)</p> <p>↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92)</p> <p>↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05)</p> <p>↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p> <p>C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili darunavira (pojačanog ritonaviro ^f) kad se sofosbuvir i darunavir primjenjuju istodobno.
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI INTEGRAZE		
Raltegravir ^f (400 mg dvaput na dan)	<p><i>Raltegravir</i></p> <p>↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75)</p> <p>↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91)</p> <p>↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08)</p> <p>↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20)</p> <p>↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08)</p> <p>C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira ili raltegravira kad se sofosbuvir i raltegravir primjenjuju istodobno.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat/etinilestradiol	<p><i>Norgestromin</i></p> <p>↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22)</p> <p>↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20)</p> <p>C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>Norgestrel</i></p> <p>↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41)</p> <p>↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44)</p> <p>C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>Etinilestradiol</i></p> <p>↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36)</p> <p>↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25)</p> <p>C_{min} (ND/NP)</p>	Nije potrebna prilagodba doze norgestimata/etinilestradiola kad se sofosbuvir i norgestimat/etinilestradiol primjenjuju istodobno.

ND/NP = nije dostupno/nije primjenjivo

- Srednja vrijednost omjera (90% CI) farmakokinetike istodobno primijenjenog lijeka sa/bez sofosbuvira i srednja vrijednost omjera sofosbuvira i GS-331007 sa/bez istodobno primijenjenog lijeka. Bez učinka = 1,00
- Sva ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca
- Usporedba na temelju povijesnih kontrola
- Primijenjen kao Atripla
- Granica bioekvivalencije 80%-125%
- Granica ekvivalencije 70%-143%

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

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

Trudnoća

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

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

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

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

Dojenje

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

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

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila u odraslih

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

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

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeće nuspojave utvrđene su za sofosbuvir u kombinaciji s ribavirinom ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (tablica 6). Nuspojave su navedene niže prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 6: Nuspojave utvrđene uz sofosbuvir u kombinaciji s ribavirinom ili peginterferonom alfa i ribavirinom

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

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. Smanjeni apetit utvrđen je kao nuspojava na lijek Sovaldi u kombinaciji s oralnom otopinom ribavirina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do < 12 godina.

Opis odabranih nuspojava

Srčane aritmije

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka uočeni su kada su se režimi koji sadrže sofosbuvir koristili u kombinaciji s amiodaronom i/ili drugim lijekovima koji snižavaju srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Poremećaji kože

Nepoznata učestalost: Stevens-Johnsonov sindrom

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

Istodobna infekcija HIV/HCV

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

Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre

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

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Sofosbuvir u fiksnoj kombinaciji s ledipasvirom primjenjivan je tijekom 12 tjedana u 18 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1 i s teškim oštećenjem bubrega u otvorenom ispitivanju (ispitivanje 0154). Sigurnost primjene sofosbuvira u fiksnoj kombinaciji s ledipasvirom ili velpatasvirom ispitana je u 154 bolesnika s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu (ispitivanje 4062 i ispitivanje 4063). U takvim okolnostima, izloženost metabolitu sofosbuvira GS-331007 povećana je 20 puta i premašuje razine pri kojima su nuspojave opažene u pretkliničkim ispitivanjima. U tom ograničenom skupu sigurnosnih podataka, stopa štetnih događaja i smrti nije bila očito viša od one kakva se očekuje u bolesnika s ESRD-om.

Odrasli kojima je transplantirana jetra

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Sovaldija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih temelje se na podacima 106 bolesnika liječenih Sovaldijem i ribavirinom tijekom 12 tjedana (bolesnici zaraženi genotipom 2) i tijekom 24 tjedna (bolesnici zaraženi genotipom 3) u otvorenom kliničkom ispitivanju faze 2. Nisu utvrđene nikakve nuspojave specifične za Sovaldi. Opažene nuspojave većinom su bile u skladu s onima opaženim u kliničkim ispitivanjima Sovaldija plus ribavirin u odraslih (vidjeti tablicu 6). Smanjeni apetit opažen je kao vrlo česta nuspojava na lijek Sovaldi kad se primjenjivao u kombinaciji s oralnom otopinom ribavirina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do < 12 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija, direktno djelujući antivirusni; ATK oznaka: J05AP08

Mehanizam djelovanja

Sofosbuvir je pan-genotipski inhibitor HCV NS5B RNK-ovisne RNK polimeraze, koja je neophodna za umnažanje virusa. Sofosbuvir je nukleotidni predlijek iz kojeg unutarstaničnim metabolizmom nastaje farmakološki djelatni uridinu analogni trifosfat (GS-461203), koji se može ugraditi u RNK HCV-a pomoću NS5B polimeraze i djelovati kao terminator lanca. U biokemijskom testu, GS-461203 inhibirao je polimeraznu aktivnost rekombinantnog NS5B HCV-a genotipa 1b, 2a, 3a i 4a uz 50% inhibitorne koncentracije (IC_{50}) u rasponu od 0,7 do 2,6 μM . GS-461203 (djelatni metabolit sofosbuvira) nije inhibitor ljudskih DNK- i RNK-polimeraza niti je inhibitor mitohondrijske RNK-polimeraze.

Antivirusno djelovanje

U testu s replikonima HCV-a, vrijednosti učinkovite koncentracije (EC_{50}) sofosbuvira protiv replikona pune duljine iz genotipova 1a, 1b, 2a, 3a i 4a bile su 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 odnosno 0,04 μM , a vrijednosti EC_{50} sofosbuvira protiv kimeričnih replikona 1b koji kodiraju NS5B iz genotipova 2b, 5a ili 6a bile su 0,014 do 0,015 μM . Srednja vrijednost \pm SD EC_{50} sofosbuvira za kimerične replikone koji kodiraju sekvence NS5B iz kliničkih izolata iznosila je 0,068 \pm 0,024 μM za genotip 1a (n = 67), 0,11 \pm 0,029 μM za genotip 1b (n = 29), 0,035 \pm 0,018 μM za genotip 2 (n = 15) i 0,085 \pm 0,034 μM za genotip 3a (n = 106). U ovim testovima, antivirusno djelovanje sofosbuvira *in vitro* protiv manje čestih genotipova 4, 5 i 6 bilo je slično onome opaženom za genotipove 1, 2 i 3.

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

Rezistencija

U staničnoj kulturi

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

U kliničkim ispitivanjima - odrasli

U analizi objedinjenih podataka o 991 bolesnika koji su primali sofosbuvir u ispitivanjima faze 3, 226 bolesnika zadovoljilo je mjerila za analizu rezistencije zbog virološkog neuspjeha ili ranog prekida primjene lijeka tijekom ispitivanja i imalo je HCV RNK > 1000 IU/ml. Sekvence NS5B nakon početka ispitivanja bile su dostupne za 225 od 226 bolesnika, s podacima detaljnog sekvenciranja (granična vrijednost testa od 1%) za 221 od tih bolesnika. Supstitucija S282T povezana s rezistencijom na sofosbuvir nije otkrivena ni u jednog od ovih bolesnika bilo detaljnim

sekvenciranjem ili populacijskim sekvenciranjem. Supstitucija S282T u NS5B bila je otkrivena u jednog ispitanika koji je primao monoterapiju Sovaldijem u ispitivanju faze 2. Taj je ispitanik na početku nosio < 1% S282T HCV-a i razvio S282T (> 99%) 4 tjedna nakon liječenja, što je promijenilo vrijednost EC₅₀ sofosbuvira 13,5 puta i smanjilo kapacitet umnažanja virusa. Supstitucija S282T vratila se na divlji tip tijekom sljedećih 8 tjedana i više se nije mogla otkriti detaljnim sekvenciranjem 12 tjedana nakon liječenja.

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

Utjecaj početnih HCV polimorfizama na ishod liječenja

Odrasla populacija

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

Pedijatrijska populacija

Prisutnost varijacija NS5B povezanih s rezistencijom nije utjecala na ishod liječenja. Svi bolesnici s početnim varijacijama NS5B povezanim s rezistencijom na nukleozidne inhibitore postigli su održan virološki odgovor (SVR) nakon liječenja sofosbuvikom.

Ukrižena rezistencija

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Vrijednosti HCV RNK u plazmi bile su mjerene tijekom kliničkih ispitivanja pomoću testa COBAS TaqMan HCV (verzija 2.0), koji se koristi sa sustavom High Pure System. Ovaj je test imao donju

granicu kvantifikacije (LLOQ) od 25 IU/ml. Održan virološki odgovor (SVR) bio je primarni ishod prema kojem se određivala stopa izlječenja HCV-a u svim ispitivanjima, a definirao se kao HCV RNK manji od LLOQ 12 tjedana nakon završetka liječenja (SVR12).

Klinička ispitivanja u bolesnika s kroničnim hepatitisom C uzrokovanim genotipovima 1, 4, 5 i 6

Odrasli bolesnici koji prethodno nisu liječeni - NEUTRINO (ispitivanje 110)

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

Medijan dobi liječenih bolesnika (n = 327) bio je 54 godine (raspon: 19 do 70); 64% bolesnika bili su muškarci; 79% bili su bijelci, 17% bili su crnci; 14% bili su hispano ili latino-porijekla; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 29 kg/m² (raspon: 18 do 56 kg/m²); 78% imalo je početni HCV RNK veći od 6 log₁₀ IU/ml; 17% imalo je cirozu; 89% imalo je HCV-genotip 1 i 11% je imalo HCV-genotip 4, 5 ili 6. Tablica 7 prikazuje stope odgovora u terapijskoj skupini koja je primala sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tablica 7: Stope odgovora u ispitivanju NEUTRINO

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

- a. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.
b. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR12 i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

Stope odgovora za odabrane podskupine prikazane su u tablici 8.

Table 8: Stope SVR12 za odabrane podskupine u ispitivanju NEUTRINO

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

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

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

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

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

FISSION je bilo randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom u kojem se procjenjivalo 12 tjedana liječenja sofosbuvikom i ribavirinom u usporedbi s 24 tjedna liječenja peginterferonom alfa 2a i ribavirinom bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i imali su infekciju genotipovima 2 ili 3 HCV-a. Primjenjivane doze ribavirina u skupini koja je primala sofosbuvir + ribavirin bile su temeljene na tjelesnoj težini i iznosile su 1000-1200 mg na dan, a u skupini koja je primala peginterferon alfa 2a + ribavirin iznosile su 800 mg na dan bez obzira na tjelesnu težinu. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 i stratificirani prema cirozi (prisutna *naspram* odsutna), genotipu HCV-a (2 *naspram* 3) i početnoj razini HCV RNK ($< 6 \log_{10}$ IU/ml *naspram* $\geq 6 \log_{10}$ IU/ml). Bolesnici s genotipom 2 ili 3 HCV-a bili su uključeni u omjeru od približno 1:3.

Medijan dobi liječenih bolesnika (n = 499) bio je 50 godina (raspon: 19 do 77); 66% bolesnika bili su muškarci; 87% bili su bijelci, 3% bili su crnci; 14% bili su hispano- ili latino-porijekla; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase bila je 28 kg/m² (raspon: 17 do 52 kg/m²); 57% je imalo početnu razinu HCV RNK veću od 6 log₁₀ IU/ml; 20% imalo je cirozu; 72% imalo je HCV genotip 3. Tablica 9 prikazuje stope odgovora u terapijskim skupinama koje su primale sofosbuvir + ribavirin i peginterferon alfa + ribavirin.

Table 9: Stope odgovora u ispitivanju FISSION

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

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

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

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

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

Stope odgovora kod bolesnika s cirozom na početku prikazane su u tablici 10 prema genotipu HCV-a.

Tablica 10: Stope SVR12 prema cirozi i genotipu u ispitivanju FISSION

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

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

Odrasli koji ne podnose, nisu pogodni ili nisu pristali na interferon - POSITRON (ispitivanje 107)

POSITRON je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u kojem se ocjenjivalo 12 tjedana liječenja sofosbuvikom i ribavirinom (n = 207) u usporedbi s placebom (n = 71)

u bolesnika koji nisu podnosili, nisu bili pogodni ili nisu pristali na interferon. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:1 i stratificirani prema cirozi (prisutna naspram odsutna).

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

Tablica 11: Stope odgovora u ispitivanju POSITRON

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

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

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

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

Tablica 12 prikazuje analizu prisutnosti ciroze i klasifikacije prema interferonu u podskupinama prema genotipu.

Tablica 12: Stope SVR12 u odabranim podskupinama prema genotipu u ispitivanju POSITRON

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

Prethodno liječeni odrasli - FUSION (ispitivanje 108)

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

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

prethodno imalo relaps. Tablica 13 prikazuje stope odgovora u terapijskim skupinama koje su primale sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana i 16 tjedana.

Tablica 13: Stope odgovora u ispitivanju FUSION

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

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

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

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

Tablica 14 prikazuje analizu prisutnosti ciroze i odgovora na prethodno liječenje HCV-a u podskupinama prema genotipu.

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

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

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

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

Medijan dobi liječenih bolesnika (n = 419) bio je 51 godina (raspon: 19 do 74); 60% bolesnika bili su muškarci; medijan indeksa tjelesne mase iznosio je 25 kg/m² (raspon: 17 do 44 kg/m²); srednja vrijednost početne razine HCV RNK bila je 6,4 log₁₀ IU/ml; 21% imalo je cirozu; 78% imalo je HCV-genotip 3; 65% je prethodno imalo relaps. Tablica 1 prikazuje stope odgovora u terapijskim skupinama koje su primale sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana i 24 tjedna.

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

Tablica 15: Stope odgovora u ispitivanju VALENCE

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

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

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

Tablica 16 prikazuje analizu prisutnosti ciroze i prethodne izloženosti liječenju HCV-a u podskupinama prema genotipu.

Tablica 16: Stope SVR12 za odabrane podskupine prema genotipu u ispitivanju VALENCE

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

Podudarnost između SVR12 i SVR24

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

Klinička djelotvornost i sigurnost u posebnim populacijama

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

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

Tablica 17 prikazuje stope odgovora prema genotipu i izloženosti prethodnom liječenju HCV-a.

Tablica 17: Stope odgovora u ispitivanju PHOTON-1

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

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

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

Tablica 18 prikazuje analizu prisutnosti ciroze u podskupinama prema genotipu.

Tablica 18: Stope SVR12 za odabrane podskupine prema genotipu u ispitivanju PHOTON-1

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

TN = prethodno nisu liječeni; TE = prethodno liječeni.

Odrasli bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre – ispitivanje 2025

Sofosbuvir je bio ispitan u bolesnika zaraženih HCV-om prije transplantacije jetre u otvorenom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala sigurnost i djelotvornost sofosbuvira i ribavirina primijenjenih prije transplantacije kako bi se spriječila ponovna infekcija HCV-om nakon transplantacije. Primarni ishod ispitivanja bio je virološki odgovor nakon transplantacije (pTVR, HCV RNK < donje granice kvantifikacije u 12. tjednu nakon transplantacije). Bolesnici zaraženi HCV-om, bez obzira na genotip, s hepatocelularnim karcinomom (HCC) koji su zadovoljavali kriterije MILAN primali su 400 mg sofosbuvira i 1000-1200 mg ribavirina dnevno tijekom najviše 24 tjedna, naknadno produljeno na 48 tjedana, ili do trenutka transplantacije jetre, što god je bilo prije. Interim analiza bila je provedena na 61 bolesniku koji je primao sofosbuvir i ribavirin; većina bolesnika imala je HCV-genotip 1, 44 bolesnika imalo CPT stadij A, a 17 bolesnika imalo je CPT stadij B. Od 61 bolesnika, u 44 bolesnika transplantacija jetre obavljena je nakon najviše 48 tjedana liječenja sofosbuvikom i ribavirinom; 41 je imao HCV RNK < donje granice kvantifikacije u vrijeme transplantacije (LLOQ). Stope virološkog odgovora u 41 bolesnika s transplantiranom jetrom i HCV RNK < donje granice kvantifikacije opisane su u tablici 19. Trajanje virološke supresije prije transplantacije bilo je najjači prediktivni čimbenik za pTVR u onih koji su imali HCV RNK < donje granice kvantifikacije u vrijeme transplantacije.

Tablica 19: Virološki odgovor nakon transplantacije u bolesnika s HCV RNK < donje granice kvantifikacije u vrijeme transplantacije jetre

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

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

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

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

Odrasli bolesnici kojima je transplantirana jetra – ispitivanje 0126

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

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

Pregled ishoda liječenja prema terapijskom režimu i trajanju, usporedba ispitivanja

Sljedeće tablice (od tablice 20 do tablice 23) prikazuju podatke iz ispitivanja faze 2 i faze 3 koji su važni za doziranje kako bi se pomoglo kliničarima da odrede najbolji režim za pojedinog bolesnika.

Tablica 20: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 1 HCV-a

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

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

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

- Za prethodno liječene bolesnike s infekcijom genotipom 1 HCV-a ne postoje podaci za kombinaciju sofosbuvira, peginterferona alfa i ribavirina. Potrebno je razmotriti mogućnost liječenja tih bolesnika i mogućnost produljenja trajanja terapije sofosbuvikom, peginterferonom alfa i ribavirinom na više od 12 tjedana do najviše 24 tjedna, osobito u podskupina s jednim ili više čimbenika koji se otprije povezuju s nižim stopama odgovora na terapiju temeljenu na interferonu (*prethodni izostanak odgovora* na terapiju peginterferonom alfa i ribavirinom, uznapredovala fibroza/ciroza, visoke početne koncentracije virusa, crna rasa, ne-CC genotip IL28B).
- Ovo su eksplorativna ispitivanja ili ispitivanja faze 2. Ishode treba tumačiti s oprezom, zbog malog broja ispitanika i zato što odabir bolesnika može utjecati na stope SVR-a.
- Sažeti podaci iz oba ispitivanja.

Tablica 21: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 2 HCV-a

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

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

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

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

Tablica 22: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 3 HCV-a

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

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

a. Ovo su preliminarni podaci.

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

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

Tablica 23: Ishodi prema terapijskom režimu i trajanju liječenja, usporedba ispitivanja za infekciju genotipom 4, 5 i 6 HCV-a

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

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

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Ispitivanje 0154 bilo je otvoreno kliničko ispitivanje u kojem se procijenila sigurnost i djelotvornost 24-tjednog liječenja sofosbuvikom u kombinaciji s ribavirinom u 20 bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1 ili 3 i s teškim oštećenjem bubrega koje nije zahtijevalo dijalizu. Nakon liječenja sofosbuvikom u dozi od 200 mg odnosno 400 mg u kombinaciji s ribavirinom, stopa SVR12 u bolesnika s ESRD-om iznosila je 40% odnosno 60%. U ispitivanju 0154 procijenjene su također sigurnost i djelotvornost 12-tjednog liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom u 18 bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1 i teškim oštećenjem bubrega koje nije zahtijevalo dijalizu. Na početku ispitivanja dva su bolesnika imala cirozu, a srednja vrijednost eGFR iznosila je 24,9 ml/min (raspon: 9,0-39,6). SVR12 je postignut u 100% (18/18) bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvikom.

Ispitivanje 4063 bilo je otvoreno ispitivanje u kojem je procijenjena fiksna kombinacija sofosbuvira i ledipasvira u 95 bolesnika s infekcijom HCV-om s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu. Stope SVR-a u skupinama koje su liječene ledipasvirom/sofosbuvikom 8, 12 odnosno 24 tjedna bile su 93% (42/45), 100% (31/31) odnosno 79% (15/19). Ni u jednog od sedmero bolesnika koji nisu postigli SVR12 nije zabilježen virološki neuspjeh ili relaps.

Ispitivanje 4062 bilo je otvoreno ispitivanje u kojem je procijenjena fiksna kombinacija doza sofosbuvira i velpatasvira u 59 bolesnika zaraženih HCV-om s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu. Stopa SVR-a bila je 95% (56/59); od tri bolesnika koja nisu postigla SVR12, u jednog je bolesnika koji je završio liječenje sofosbuvikom i velpatasvirom zabilježen relaps.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost sofosbuvira u bolesnika zaraženih HCV-om u dobi od 3 godine i starijih procijenjena je u otvorenom kliničkom ispitivanju faze 2 u koje je bilo uključeno 106 bolesnika s kroničnom infekcijom HCV-om genotipa 2 (n = 31) ili genotipa 3 (n = 75). Bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 2 u kliničkom su ispitivanju liječeni sofosbuvikom s ribavirinom tijekom 12 tjedana, a oni zaraženi HCV-om genotipa 3 liječeni su tijekom 24 tjedna.

Bolesnici u dobi od 12 do <18 godina:

Sofosbuvir je procijenjen u 52 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina zaražena HCV-om genotipa 2 (n = 13) ili genotipa 3 (n = 39). Medijan dobi iznosio je 15 godina (raspon: od 12 do 17 godina); 40% bolesnika bile su žene, 90% bili su bijelci, 4% crnci i 2% Azijci; 4% bolesnika bili su hispano- ili latino porijekla; srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 60,4 kg (raspon: od 29,6 do 75,6 kg); 17% bolesnika bilo je prethodno liječeno; 65% imalo je početne razine HCV RNK-a više ili jednake 800 000 IU/ml te nijedan bolesnik nije imao utvrđenu cirozu. Većina bolesnika (69%) zaražena je vertikalnom transmisijom.

Stopa SVR12 bila je ukupno 98% (100% [13/13] u bolesnika s genotipom 2 i 97% [38/39] u bolesnika s genotipom 3). Nijedan bolesnik nije imao virološki neuspjeh ili relaps tijekom liječenja; jedan je bolesnik zaražen HCV-om genotipa 3 postigao SVR4, no nije se vratio na pregled za SVR12.

Bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina:

Sofosbuvir je procijenjen u 41 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina zaraženog HCV-om genotipa 2 (n = 13) ili genotipa 3 (n = 28). Medijan dobi iznosio je 9 godina (raspon: od 6 do 11 godina); 73% bolesnika bile su žene, 71% bili su bijelci i 20% Azijci; 15% bili su hispano- ili latino porijekla; srednja vrijednost tjelesne težine bila je 33,7 kg (raspon: od 15,1 do 80,0 kg); 98% bolesnika nije bilo prethodno liječeno; 46% imalo je početne razine HCV RNK-a više ili jednake 800 000 IU/ml te nijedan bolesnik nije imao utvrđenu cirozu. Većina bolesnika (98%) zaražena je vertikalnom transmisijom.

Stopa SVR12 bila je 100% (100% [13/13] u bolesnika s genotipom 2 i 100% [28/28] u bolesnika s genotipom 3). Nijedan bolesnik nije imao virološki neuspjeh ili relaps tijekom liječenja.

Bolesnici u dobi od 3 do < 6 godina:

Sofosbuvir je procijenjen u 13 bolesnika u dobi od 3 do < 6 godina zaraženih HCV-om genotipa 2 (n = 5) ili genotipa 3 (n = 8). Medijan dobi iznosio je 4 godine (raspon: od 3 do 5 godina); 77%

bolesnika bile su žene, 69% bili su bijelci, 8% crnci i 8% Azijci; 8% bolesnika bili su hispano- ili latino porijekla; srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 16,8 kg (raspon: od 13,0 do 19,2 kg); 100% bolesnika nije bilo prethodno liječeno; 23% imalo je početne razine HCV RNK-a više ili jednake 800 000 IU/ml te nijedan bolesnik nije imao utvrđenu cirozu. Većina bolesnika (85%) zaražena je vertikalnom transmisijom.

Stopa SVR12 bila je ukupno 92% (80% [4/5] u bolesnika s genotipom 2 i 100% [8/8] u bolesnika s genotipom 3). Nijedan bolesnik nije imao virološki neuspjeh ili relaps tijekom liječenja; jedan bolesnik zaražen HCV-om genotipa 2 prijevremeno je prekinuo liječenje u ispitivanju nakon tri dana zbog čudnog okusa lijeka i nije se vratio u 12. tjednu nakon liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

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

Utjecaj hrane

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija

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

inhibitori UGT1A1 ili enzima CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6.

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

Eliminacija

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

Linearnost/nelinearnost

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

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Spol i rasa

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

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

Sažeti prikaz utjecaja različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost sofosbuviru i GS-331007 u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega, kako je opisano u nastavku, prikazan je u tablici 24.

Tablica 24: Utjecaj različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost (AUC) sofosbuviru i GS-331007 u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega

	HCV-negativni ispitanici					Ispitanici zaraženi HCV-om	
	Blago oštećenje bubrega (eGFR ≥ 50 i < 80 ml/min/1,73 m ²)	Umjereno oštećenje bubrega (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m ²)	Teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD koji zahtijeva dijalizu		Teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD koji zahtijeva dijalizu
				Doza 1 h prije dijalize	Doza 1 h poslije dijalize		
Sofosbuvir	1,6 puta \uparrow	2,1 puta \uparrow	2,7 puta \uparrow	1,3 puta \uparrow	1,6 puta \uparrow	~2 puta \uparrow	1,9 puta \uparrow
GS-331007	1,6 puta \uparrow	1,9 puta \uparrow	5,5 puta \uparrow	≥ 10 puta \uparrow	≥ 20 puta \uparrow	~7 puta \uparrow	21 put \uparrow

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana u HCV-negativnih odraslih bolesnika s blagim (eGFR ≥ 50 i < 80 ml/min/1,73m²), umjerenim (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²), teškim oštećenjem

bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su trebali hemodijalizu, nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira u odnosu na odrasle bolesnike s normalnom funkcijom bubrega (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 se učinkovito odstranjuje hemodijalizom uz koeficijent ekstrakcije od približno 53%. Nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira, tijekom 4 sata hemodijalize uklonilo se 18% primijenjene doze sofosbuvira.

U odraslih bolesnika zaraženih HCV-om i s teškim oštećenjem bubrega koji su bili liječeni sofosbuvirom u dozi od 200 mg i ribavirinom (n = 10) ili sofosbuvirom u dozi od 400 mg i ribavirinom (n = 10) tijekom 24 tjedna ili ledipasvirom/sofosbuvirom u dozi od 90/400 mg (n = 18) tijekom 12 tjedana, farmakokinetika sofosbuvira i GS-331007 bila je u skladu s onom opaženom u HCV-negativnih odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Farmakokinetika sofosbuvira i GS-331007 ispitana je u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu, liječenih ledipasvirom/sofosbuvirom (n = 94) tijekom 8, 12 ili 24 tjedna ili sofosbuvirom/velpatasvirom (n = 59) tijekom 12 tjedana i uspoređenih s bolesnicima bez oštećenja bubrega u ispitivanjima ledipasvira/sofosbuvira i sofosbuvira/velpatasvira faze 2/3 (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

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

Pedijatrijska populacija

Izloženost sofosbuviru i GS-331007 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i starijih bila je slična izloženosti u odraslih iz ispitivanja faze 2/3 nakon primjene sofosbuvira.

Farmakokinetika sofosbuvira i GS-331007 nije ustanovljena u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora ne pokazuju nikakav kancerogeni potencijal sofosbuvira primijenjenog u dozama do 600 mg/kg na dan u miša i 750 mg/kg na dan u štakora. Izloženost

GS-331007 u ovim ispitivanjima bila je do 30 puta (miš) i 15 puta (štakor) veća od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra granule

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
umrežena karmelozanatrij
hidroksipropilceluloza
koloidni bezvodni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica

hipromeloza
makrogol 400
aminometakrilat kopolimer
talk
stearatna kiselina
natrijev laurilsulfat
koloidni bezvodni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Sovaldi granule za peroralnu primjenu, 150 mg i 200 mg, isporučuju se u vrećicama od poliesterskog/aluminijskog/polietilenskog filma u kutijama. Jedna kutija sadrži 28 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahitjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE BOČICE I KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

Sovaldi 400 mg filmom obložene tablete
sofosbuvir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sovaldi 400 mg filmom obložene tablete [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE BOČICE I KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

Sovaldi 200 mg filmom obložene tablete
sofosbuvir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg sofosbuvira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

EU/1/13/894/003 28 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sovaldi 200 mg filmom obložene tablete[samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

Sovaldi 150 mg obložene granule u vrećici
sofosbuvir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica obloženih granula sadrži 150 mg sofosbuvira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjetu uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 vrećica u kutiji

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

EU/1/13/894/004 28 vrećica

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sovaldi 150 mg obložene granule u vrećici [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA

Sovaldi 150 mg obložene granule u vrećici
sofosbuvir
Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE <OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

GILEAD

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

Sovaldi 200 mg obložene granule u vrećici
sofosbuvir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica obloženih granula sadrži 200 mg sofosbuvira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjetu uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 vrećica u kutiji

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

EU/1/13/894/005 28 vrećica

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sovaldi 200 mg obložene granule u vrećici [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA

Sovaldi 200 mg obložene granule u vrećici
sofosbuvir
Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE <OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

GILEAD

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Sovaldi 400 mg filmom obložene tablete
Sovaldi 200 mg filmom obložene tablete
sofosbuvir

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

Ako je Sovaldi propisan Vašem djetetu, imajte na umu da se sve informacije iz ove upute odnose na Vaše dijete (u tom slučaju, „Vi“ znači „Vaše dijete“).

1. Što je Sovaldi i za što se koristi

Sovaldi sadrži djelatnu tvar sofosbuvir koji se daje za liječenje infekcije virusom hepatitisa C u odraslih i djece u dobi od 3 godine i starije.

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

Sovaldi se uvijek uzima s drugim lijekovima za liječenje hepatitisa C jer sam neće djelovati. Obično se uzima s:

- ribavirinom (djeca i odrasli bolesnici) ili
- peginterferonom alfa i ribavirinom (odrasli bolesnici)

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sovaldi

Nemojte uzimati Sovaldi

- ako ste alergični na sofosbuvir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. ove upute).
- **Ako trenutno uzimate neke od sljedećih lijekova:**
 - **rifampicin** (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
 - **gospinu travu** (biljni pripravak koji se primjenjuje za liječenje depresije);
 - **karbamazepin, fenobarbital i fenitoin** (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja).

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

Upozorenja i mjere opreza

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

- trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali lijek amiodaron za liječenje nepravilnih otkucaja srca, jer on može uzrokovati po život opasno usporavanje otkucaja srca. Vaš liječnik može razmotriti drugačije liječenje ako ste uzimali ovaj lijek. Ako je liječenje lijekom Sovaldi neophodno, možda će Vam biti potrebno dodatno pratiti rad srca.
- imate i druge tegobe s jetrom osim hepatitisa C, npr. ako čekate na transplantaciju jetre
- imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti
- imate šećernu bolest. Nakon što počnete uzimati lijek Sovaldi, možda ćete trebati pažljivije pratiti razinu glukoze u krvi i/ili prilagoditi lijek protiv šećerne bolesti. U nekih bolesnika sa šećernom bolesti zabilježene su niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) nakon početka liječenja lijekovima kao što je Sovaldi.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ako trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali bilo kakve lijekove za srčane probleme i tijekom liječenja osjetite:

- usporene ili nepravilne otkucaje srca, odnosno probleme sa srčanim ritmom
- nedostatak zraka ili pogoršanje postojećeg stanja nedostatka zraka
- bol u prsnom košu
- ošamućenost
- lupanje srca
- skorbu nesvjesticu ili nesvjesticu

Krvne pretrage

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

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

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 3 godine. Primjena lijeka Sovaldi u djece mlađe od 3 godine nije još ispitana.

Drugi lijekovi i Sovaldi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

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

Liječenjem hepatitisa C može se promijeniti funkcija Vaše jetre, što može utjecati na druge lijekove (npr. lijekove koji se primjenjuju za potiskivanje aktivnosti imunološkog sustava, itd.). Vaš će liječnik možda morati pažljivo pratiti druge lijekove koje uzimate i prilagoditi njihovu dozu nakon što počnete uzimati Sovaldi.

Obratite se liječniku o uzimanju lijeka Sovaldi ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- okskarbazepin (lijek koji se primjenjuje za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja);
- modafinil (lijek koji se primjenjuje za liječenje osoba s narkolepsijom kako bi im pomogao da ostanu budni);
- rifapentin (lijek koji se primjenjuje za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu).

To je zato što oni mogu oslabiti djelovanje lijeka Sovaldi.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

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

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako niste sigurni koje lijekove možete uzimati uz lijek Sovaldi.

Trudnoća i kontracepcija

Trudnoća se mora izbjegavati kod primjene lijeka Sovaldi zajedno s ribavirinom. Vrlo je važno da izrazito pažljivo pročitate dio "Trudnoća" u uputi o lijeku za ribavirin. Ribavirin može izazvati teška oštećenja kod nerođenog djeteta. Stoga se moraju poduzeti posebne mjere opreza tijekom spolnih odnosa ako postoji mogućnost nastanka trudnoće.

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

Dojenje

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Kad su uzimali Sovaldi zajedno s drugim lijekovima za liječenje infekcije hepatitisom C, bolesnici su prijavili umor, omaglicu, zamagljen vid i smanjenu pozornost. Ako osjećate umor, omaglicu, imate zamagljen vid ili Vam je smanjena pažnja nakon uzimanja lijeka Sovaldi, nemojte se baviti aktivnostima kao što su upravljanje vozilima, vožnja bicikla ili rukovanje strojevima.

Sovaldi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Sovaldi

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

Preporučena doza

Sovaldi uzimajte onako kako Vam je rekao liječnik. Preporučena doza lijeka Sovaldi **u odraslih je jedna tableta (400 mg) jedanput na dan** s hranom. Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Sovaldi.

Preporučena doza lijeka Sovaldi **u djece u dobi od 3 godine i starije temelji se na tjelesnoj težini. Sovaldi uzimajte s hranom, onako kako Vam je rekao liječnik.**

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

Sovaldi uvijek treba uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv hepatitisa C, prema uputi Vašeg liječnika.

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

Tegobe s bubrežima

Obavijestite liječnika ako imate tegobe s bubrežima ili se liječite dijalizom bubrega.

Ako uzmete više Sovaldija nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Sovaldi

Važno je da ne propustite uzeti dozu ovog lijeka.

Ako propustite uzeti dozu:

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

Nemojte prestati uzimati Sovaldi

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Kada uzimate Sovaldi u kombinaciji s amiodaronom (lijek koji se primjenjuje kod srčanih tegoba), možete imati jednu ili više niže navedenih nuspojava:

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

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

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

Vrlo česte nuspojave

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

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

Krvne pretrage također mogu pokazati:

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

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- promjene raspoloženja, deprimiranost, tjeskobnost i uznemirenost
- zamagljen vid
- jake glavobolje (migrena), gubitak pamćenja, gubitak koncentracije
- gubitak na tjelesnoj težini
- nedostatak zraka kod fizičkog napora
- nelagoda u trbuhu, zatvor, suha usta, probavne tegobe, povrat želučane kiseline
- ispadanje kose i prorijeđena kosa
- suha koža
- bol u leđima, mišićni grčevi
- bol u prsnom košu, osjećaj slabosti
- prehlada (nazofaringitis)

Ostale nuspojave koje se mogu uočiti tijekom liječenja sofosbuvikom:

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- široko rasprostranjen, težak osip kod kojeg se koža guli i koji može biti popraćen vrućicom, simptomima nalik gripi, mjehurićima u ustima, na očima i/ili na genitalijama (Stevens-Johnsonov sindrom).

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Sovaldi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sovaldi sadrži

- **Djelatna tvar je** sofosbuvir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira ili 200 mg sofosbuvira.
- **Drugi sastojci su**
Jezgra tablete:
manitol, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Film ovojnica:

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

Kako Sovaldi izgleda i sadržaj pakiranja

Sovaldi 400 mg filmom obložene tablete su žute tablete u obliku kapsule, s utisnutim "GSI" na jednoj strani i "7977" na drugoj strani. Tableta je duga približno 20 mm i široka približno 9 mm.

Sovaldi 200 mg filmom obložene tablete su žute tablete, ovalnog oblika, s utisnutim "GSI" na jednoj strani i "200" na drugoj strani. Tableta je duga približno 15 mm i široka približno 8 mm.

Jedna bočica Sovaldi 400 mg filmom obloženih tableta sadrži silika-gel kao sredstvo za sušenje koje se mora držati u bočici kao pomoć u zaštiti tableta. Silika-gel kao sredstvo za sušenje nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- kutije koje sadrže 1 bočicu s 28 filmom obloženih tableta, za 400 mg i 200 mg obložene tablete
- i 84 (3 bočice s 28) filmom obloženih tableta, samo za 400 mg filmom obložene tablete. Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Sovaldi 150 mg obložene granule u vrećici

Sovaldi 200 mg obložene granule u vrećici

sofosbuvir

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

Ako je Sovaldi propisan Vašem djetetu, imajte na umu da se sve informacije iz ove upute odnose na Vaše dijete (u tom slučaju, „Vi“ znači „Vaše dijete“).

1. Što je Sovaldi i za što se koristi

Sovaldi granule sadrže djelatnu tvar sofosbuvir koji se u obliku granula daje za liječenje infekcije virusom hepatitisa C u **odraslih i djece u dobi od 3 godine i starije**.

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

Sovaldi se uvijek uzima s drugim lijekovima za liječenje hepatitisa C jer sam neće djelovati. Obično se uzima s:

- ribavirinom (djeca i odrasli bolesnici) ili
- peginterferonom alfa i ribavirinom (odrasli bolesnici)

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sovaldi

Nemojte uzimati Sovaldi

- ako ste alergični na sofosbuvir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. ove upute).
- **Ako trenutno uzimate neke od sljedećih lijekova:**
 - **rifampicin** (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
 - **gospinu travu** (biljni pripravak koji se primjenjuje za liječenje depresije);
 - **karbamazepin, fenobarbital i fenitoin** (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja).

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

Upozorenja i mjere opreza

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

- trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali lijek amiodaron za liječenje nepravilnih otkucaja srca, jer on može uzrokovati po život opasno usporavanje otkucaja srca. Vaš liječnik može razmotriti drugačije liječenje ako ste uzimali ovaj lijek. Ako je liječenje lijekom Sovaldi neophodno, možda će Vam biti potrebno dodatno pratiti rad srca.
- imate i druge tegobe s jetrom osim hepatitisa C, npr. ako čekate na transplantaciju jetre
- imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti
- imate šećernu bolest. Nakon što počnete uzimati lijek Sovaldi, možda ćete trebati pažljivije pratiti razinu glukoze u krvi i/ili prilagoditi lijek protiv šećerne bolesti. U nekih bolesnika sa šećernom bolesti zabilježene su niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) nakon početka liječenja lijekovima kao što je Sovaldi.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ako trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali bilo kakve lijekove za srčane probleme i tijekom liječenja osjetite:

- usporene ili nepravilne otkucaje srca, odnosno probleme sa srčanim ritmom
- nedostatak zraka ili pogoršanje postojećeg stanja nedostatka zraka
- bol u prsnom košu
- ošamućenost
- lupanje srca
- skorbu nesvjesticu ili nesvjesticu

Krvne pretrage

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

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

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 3 godine. Primjena lijeka Sovaldi u djece mlađe od 3 godine nije još ispitana.

Drugi lijekovi i Sovaldi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

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

Liječenjem hepatitisa C može se promijeniti funkcija Vaše jetre, što može utjecati na druge lijekove (npr. lijekove koji se primjenjuju za potiskivanje aktivnosti imunološkog sustava, itd.). Vaš će liječnik možda morati pažljivo pratiti druge lijekove koje uzimate i prilagoditi njihovu dozu nakon što počnete uzimati Sovaldi.

Obratite se liječniku o uzimanju lijeka Sovaldi ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- okskarbazepin (lijek koji se primjenjuje za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
- modafinil (lijek koji se primjenjuje za liječenje osoba s narkolepsijom kako bi im pomogao da ostanu budni);
- rifapentin (lijek koji se primjenjuje za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu).

To je zato što oni mogu oslabiti djelovanje lijeka Sovaldi.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

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

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako niste sigurni koje lijekove možete uzimati uz lijek Sovaldi.

Trudnoća i kontracepcija

Trudnoća se mora izbjegavati kod primjene lijeka Sovaldi zajedno s ribavirinom. Vrlo je važno da izrazito pažljivo pročitate dio "Trudnoća" u uputi o lijeku za ribavirin. Ribavirin može izazvati teška oštećenja kod nerođenog djeteta. Stoga se moraju poduzeti posebne mjere opreza tijekom spolnih odnosa ako postoji mogućnost nastanka trudnoće.

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

Dojenje

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Kad su uzimali Sovaldi zajedno s drugim lijekovima za liječenje infekcije hepatitisom C, bolesnici su prijavili umor, omaglicu, zamagljen vid i smanjenu pozornost. Ako osjećate umor, omaglicu, imate zamagljen vid ili Vam je smanjena pažnja nakon uzimanja lijeka Sovaldi, nemojte se baviti aktivnostima kao što su upravljanje vozilima, vožnja bicikla ili rukovanje strojevima.

Sovaldi granule sadrže laktozu

- **Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.**

Sovaldi granule sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1mmol (23mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Sovaldi

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

Preporučena doza

Sovaldi uzimajte onako kako Vam je rekao liječnik. Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Sovaldi i koliko vrećica trebate uzeti.

Preporučena doza je **cjelokupni sadržaj vrećice, jednom dnevno** netom prije jela, netom nakon jela ili s hranom.

Kao pomoć pri gutanju, granule Sovaldi možete uzeti s hranom ili vodom kako je opisano u nastavku. Sovaldi možete progutati i bez hrane ili vode.

Sovaldi uvijek treba uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv hepatitisa C, prema uputi Vašeg liječnika.

Primjena granula Sovaldi s hranom radi lakšeg gutanja:

1. Uhvatite vrećicu tako da se crta označena za rezanje nalazi na vrhu
2. Pažljivo protresite vrećicu kako bi sadržaj pao na dno.
3. Vrećicu pokidajte duž crte za rezanje ili upotrijebite škare i prerežite duž crte
4. Pažljivo istresite cijeli sadržaj vrećice preko jedne ili više žlica mekane hrane koja nije kisela, kao što su čokoladni sirup, pire krumpir ili sladoled, sobne ili niže temperature.
5. Uvjerite se da nema preostalih granula u vrećici.
6. Nakon pažljivog miješanja s hranom, granule treba pojesti u roku od 30 minuta.
7. Kombinaciju hrane i granula treba progutati bez žvakanja kako bi se izbjegao gorak okus. Potrebno je pojesti svu količinu.

Uzimanje granula Sovaldi bez hrane ili vode, ili s vodom radi lakšeg gutanja:

1. Uhvatite vrećicu tako da se crta označena za rezanje nalazi na vrhu
2. Pažljivo protresite vrećicu kako bi sadržaj pao na dno.
3. Vrećicu pokidajte duž crte za rezanje ili upotrijebite škare i prerežite duž crte
4. Granule se mogu staviti izravno u usta i progutati bez žvakanja da se izbjegne gorak okus, s tekućinama koje nisu kisele kao što je voda, ili bez tekućine. Nemojte uzimati s voćnim sokovima, na primjer sa sokom od jabuke, brusnice, grožđa, naranče, ananasa, jer su oni kiseli i ne smiju se uzimati.
5. Uvjerite se da nema preostalih granula u vrećici
6. Progutajte sve granule.

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

Tegobe s bubrežima

Obavijestite liječnika ako imate tegobe s bubrežima ili se liječite dijalizom bubrega.

Ako uzmete više Sovaldija nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Sovaldi

Važno je da ne propustite uzeti dozu ovog lijeka.

Ako propustite uzeti dozu:

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

Nemojte prestati uzimati Sovaldi

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Kada uzimate Sovaldi u kombinaciji s amiodaronom (lijek koji se primjenjuje kod srčanih tegoba), možete imati jednu ili više niže navedenih nuspojava:

- usporene ili nepravilne otkucaje srca ili tegobe sa srčanim ritmom
- nedostatak zraka ili pogoršanje stanja nedostatka zraka koje je postojalo prije početka uzimanja Sovaldija;

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

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

Vrlo česte nuspojave

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

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

Krvne pretrage također mogu pokazati:

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

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- promjene raspoloženja, deprimiranost, tjeskobnost i uznemirenost
- zamagljen vid
- jake glavobolje (migrena), gubitak pamćenja, gubitak koncentracije
- gubitak na tjelesnoj težini
- nedostatak zraka kod fizičkog napora
- nelagoda u trbuhu, zatvor, suha usta, probavne tegobe, povrat želučane kiseline
- ispadanje kose i prorijedena kosa
- suha koža
- bol u leđima, mišićni grčevi
- bol u prsnom košu, osjećaj slabosti
- prehlada (nazofaringitis)

Ostale nuspojave koje se mogu uočiti tijekom liječenja sofosbuvikom:

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- široko rasprostranjen, težak osip kod kojeg se koža guli i koji može biti popraćen vrućicom, simptomima nalik gripi, mjehurićima u ustima, na očima i/ili na genitalijama (Stevens-Johnsonov sindrom).

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Sovaldi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sovaldi sadrži

Djelatna tvar je sofosbuvir.

- **Sovaldi 150 mg obložene granule u vrećici** sadrži 150 mg sofosbuvira.
- **Sovaldi 200 mg obložene granule u vrećici** sadrži 200 mg sofosbuvira.
- **Drugi sastojci su** laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hidroksipropilceluloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat, hipromeloza, makrogol 400, aminometakrilat kopolimer, talk, stearatna kiselina, natrijev laurilsulfat.

Kako Sovaldi izgleda i sadržaj pakiranja

Granule su bijele do bjelkaste boje i nalaze se u vrećici.

Dostupna je sljedeća veličina pakiranja:

- jedna kutija s 28 vrećica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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