

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sovaldi 400 mg tabletki powlekane
Sovaldi 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sovaldi 400 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru.

Sovaldi 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg sofosbuwiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Sovaldi 400 mg tabletki powlekane

Żółta tabletki powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach około 20 mm x 9 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7977” na drugiej stronie.

Sovaldi 200 mg tabletki powlekane

Żółta tabletki powlekana w kształcie owalnym, o wymiarach około 15 mm x 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „200” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Sovaldi w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych i u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Swoista dla genotypu aktywność przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV), patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem Sovaldi powinna być rozpoczęta i kontrolowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z pWZW C.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Sovaldi u dorosłych to jedna tabletki 400 mg, przyjmowana doustnie, raz na dobę z pożywieniem (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Sovaldi u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych jest zależna od masy ciała (jak podano w tabeli 2). Produkt Sovaldi należy przyjmować z pożywieniem (patrz punkt 5.2).

Do leczenia przewlekłego zakażenia HCV u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych, które mają trudności z połknięciem tabletek powlekanych produktu Sovaldi jest dostępny granulat doustny. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu Sovaldi granulat 150 mg lub 200 mg.

Produkt Sovaldi należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sovaldi w monoterapii (patrz punkt 5.1). Należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi. Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi podano w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Populacja pacjentów*	Leczenie	Czas trwania
Dorośli pacjenci z pWZW C genotypu 1, 4, 5 lub 6	Sovaldi + rybawiryna ^c + peginterferon alfa	12 tygodni ^{a, b}
	Sovaldi + rybawiryna ^c Do stosowania tylko u pacjentów niekwalifikujących się lub nietolerujących peginterferonu alfa (patrz punkt 4.4).	24 tygodnie
Pacjenci dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starsi z pWZW C genotypu 2	Sovaldi ^d + rybawiryna ^{c, e}	12 tygodni ^b
Pacjenci dorośli z pWZW C genotypu 3	Sovaldi + rybawiryna ^c + peginterferon alfa	12 tygodni ^b
	Sovaldi + rybawiryna ^c	24 tygodnie
Dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starsi z pWZW C genotypu 3	Sovaldi ^d + rybawiryna ^e	24 tygodnie
Pacjenci dorośli z pWZW C oczekujący na przeszczepienie wątroby	Sovaldi + rybawiryna ^c	Do przeszczepienia wątroby ^f

* W tym pacjenci z równoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

- U uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 brak jest danych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Sovaldi, rybawiryną i peginterferonem alfa (patrz punkt 4.4).
- Należy rozważyć ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia powyżej 12 tygodni i aż do 24 tygodni, zwłaszcza w przypadku tych podgrup, u których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp IL28B inny niż CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną).
- Dorośli: dawka rybawiryny ustalana w zależności od masy ciała (<75 kg = 1000 mg i ≥75 kg = 1200 mg), podawana doustnie z pożywieniem w dwóch dawkach podzielonych.
- Zalecenia dotyczące schematu dawkowania produktu Sovaldi w zależności od masy ciała u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych przedstawiono w tabeli 2.
- Zalecenia dotyczące schematu dawkowania rybawiryny w zależności od masy ciała u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych przedstawiono w tabeli 3.
- Patrz Szczególne grupy pacjentów – Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby poniżej.

Tabela 2: Dawkowanie produktu Sovaldi tabletki* u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych

Masa ciała w kg	Dawkowanie produktu Sovaldi tabletki	Dobowa dawka sofosbuwiru
≥35	jedna tabletki 400 mg raz na dobę lub dwie tabletki 200 mg raz na dobę	400 mg/dobę
od 17 do <35	jedna tabletki 200 mg raz na dobę	200 mg/dobę

* Produkt Sovaldi jest również dostępny w postaci granulatu do stosowania u dzieci i młodzieży z p WZW C w wieku 3 lat i starszych (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania tabletek u pacjentów o masie ciała <17 kg. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu Sovaldi 150 mg lub 200 mg granulat.

U dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych zaleca się następujące dawkowanie rybawiryny w dwóch dawkach podzielonych na dobę, z pożywieniem:

Tabela 3: Wskazówki dotyczące dawkowania rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z produktem Sovaldi u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych zakażonych HCV

Masa ciała w kg	Dobowa dawka rybawiryny*
<47 (<103)	15 mg/kg mc./dobę
47-49 (103-108)	600 mg/dobę
50-65 (110-143)	800 mg/dobę
66-80 (145-176)	1000 mg/dobę
>81 (178)	1200 mg/dobę

* Dobowa dawka rybawiryny zależy od masy ciała i jest podawana doustnie z pożywieniem w dwóch dawkach podzielonych.

Równoczesne podawanie z innymi lekami przeciwwirusowymi działającymi bezpośrednio na HCV, patrz punkt 4.4.

Modyfikacja dawki u dorosłych

Nie zaleca się zmniejszenia dawki produktu leczniczego Sovaldi.

Jeśli sofosbuvir jest stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z tym produktem leczniczym, należy zmniejszyć dawkę peginterferonu alfa lub przerwać jego podawanie. Dodatkowe informacje dotyczące sposobu zmniejszenia dawki i (lub) przerywania podawania peginterferonu alfa, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego peginterferonu alfa.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z rybawiryną, należy zmodyfikować dawkę rybawiryny lub w stosownych przypadkach przerwać jej podawanie, aż do ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia jego nasilenia. W tabeli 4 przedstawiono wytyczne dotyczące modyfikacji dawki i przerywania podawania na podstawie stężenia hemoglobiny i stanu kardiologicznego pacjenta.

Tabela 4: Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki rybawiryny podczas równoczesnego podawania z produktem Sovaldi u dorosłych

Wartości laboratoryjne	Należy zmniejszyć dawkę rybawiryny do 600 mg/dobę, jeśli:	Należy przerwać podawanie rybawiryny, jeśli:
Stężenie hemoglobiny u pacjentów bez choroby serca	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Stężenie hemoglobiny u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie	zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w czasie dowolnego 4-tygodniowego okresu leczenia	<12 g/dl pomimo 4 tygodni leczenia zmniejszoną dawką

Po zaprzestaniu stosowania rybawiryny z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub objawów klinicznych możliwe jest podjęcie próby ponownego rozpoczęcia stosowania rybawiryny w dawce 600 mg na dobę i następnie zwiększenie dawki do 800 mg na dobę. Jednak nie jest zalecane zwiększenie dawki rybawiryny do dawki początkowej (1000 mg do 1200 mg na dobę).

Modyfikacja dawki u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych

Nie zaleca się zmniejszenia dawki produktu leczniczego Sovaldi.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z rybawiryną, należy zmodyfikować dawkę rybawiryny lub w stosownych przypadkach przerwać jej podawanie aż do ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia jego nasilenia. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania lub przerywania podawania rybawiryny.

Przerwanie podawania

Jeśli podawanie innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi jest przerwane trwale, należy przerwać również podawanie produktu Sovaldi (patrz punkt 4.4).

Wymioty i pominięcie dawki

Należy poinformować pacjentów, że jeśli w ciągu 2 godzin od podania dawki wystąpią wymioty, należy przyjąć dodatkową dawkę. Jeśli wymioty wystąpią później niż 2 godziny od podania dawki, nie jest konieczne przyjęcie kolejnej dawki. Zalecenia te są oparte na kinetyce wchłaniania sofosbuwiru i GS-331007 wskazującej, że większość dawki jest wchłaniana w ciągu 2 godzin od jej podania.

Należy poinformować pacjentów, że jeśli pominieli dawkę, a nie minęło jeszcze 18 godzin od normalnego czasu przyjmowania, powinni przyjąć dawkę jak najszybciej, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Należy poinformować pacjentów, że jeśli minęło więcej niż 18 godzin, powinni odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Należy poinformować pacjentów, aby nie przyjmowali podwójnej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sovaldi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) oraz w krańcowym stadium choroby nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD) wymagających hemodializy. Produkt Sovaldi można stosować u tych pacjentów bez konieczności dostosowywania dawki, gdy żadne inne odpowiednie opcje leczenia nie są dostępne (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sovaldi u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A, B lub C według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a [CPT]) (patrz punkt 5.2). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Sovaldi u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby.

Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby

Czas podawania produktu Sovaldi u pacjentów oczekujących na przeszczepienie wątroby powinien być określony na podstawie oceny potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 5.1).

Pacjenci dorośli po przeszczepieniu wątroby

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby zaleca się stosowanie produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną przez 24 tygodnie. U dorosłych zaleca się dawkę początkową rybawiryny 400 mg, podawaną doustnie w dwóch dawkach podzielonych, z pożywieniem. Jeśli dawka początkowa rybawiryny jest dobrze tolerowana, dawkę można stopniowo zwiększać do maksymalnie 1000-1200 mg na dobę (1000 mg dla pacjentów o masie ciała <75 kg i 1200 mg dla pacjentów o masie ciała ≥75 kg). Jeśli dawka początkowa rybawiryny nie jest dobrze tolerowana, dawkę należy zmniejszyć według wskazań klinicznych na podstawie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 5.1).

Dzieci w wieku <3 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Sovaldi u dzieci w wieku <3 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pacjentów należy poinformować, aby połykali tabletkę(i) w całości. Tabletki(ek) powlekanej(ych) nie należy żuć ani kruszyć z powodu gorzkiego smaku substancji czynnej. Tabletkę(i) należy przyjmować z pożywieniem (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkty lecznicze, będące silnymi induktorami glikoproteiny P (P-gp) w jelitach (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna oraz ziele dziurawca zwyczajnego). Równoczesne podawanie spowoduje znaczne zmniejszenie stężenia sofosbuwiru w osoczu i może prowadzić do utraty skuteczności produktu Sovaldi (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Produkt Sovaldi nie jest zalecany do podawania w monoterapii i należy go przepisywać w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. Jeśli podawanie innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi jest przerwane trwale, należy przerwać również podawanie produktu Sovaldi (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Sovaldi należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego przepisanych do równoczesnego stosowania produktów leczniczych.

Ciężka bradykardia i blok serca

Podczas stosowania schematów zawierających sofosbuwir jednocześnie z amiodaronem zaobserwowano zagrażające życiu przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca. Bradykardia występowała zwykle w ciągu kilku godzin do dni, ale obserwowano także przypadki, w których ten czas był dłuższy, najczęściej do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia HCV.

Amiodaron należy podawać pacjentom przyjmującym produkt Sovaldi wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwarytmicznych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.

Jeśli jednoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, zaleca się monitorowanie czynności serca pacjentów w warunkach szpitalnych przez pierwsze 48 godzin od rozpoczęcia jednoczesnego podawania; a następnie częstość pracy serca powinna być monitorowana w warunkach ambulatoryjnych lub samodzielnie przez pacjenta, codziennie przez co najmniej pierwsze 2 tygodnie leczenia.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu należy również monitorować czynność serca w sposób opisany powyżej u pacjentów, którzy przerwali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć przyjmowanie produktu Sovaldi.

Należy powiadomić wszystkich pacjentów przyjmujących równocześnie lub niedawno amiodaron o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

Równoczesne zakażenie HCV i HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B)

W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim lub po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe w kierunku HBV. Pacjenci z równocześnie występującym zakażeniem HBV i HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Upřednio leczeni pacjenci z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6

Produktu Sovaldi nie badano w badaniu III fazy u upřednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6. Z tego powodu nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia w tej populacji (patrz również punkty 4.2 i 5.1).

Należy rozważyć leczenie tych pacjentów i ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia sofosbuwirem, peginterferonem alfa i rybawiryną powyżej 12 tygodni i aż do 24 tygodni, zwłaszcza w przypadku tych podgrup, u których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapie oparte na interferonie (zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp IL28B inny niż CC).

Leczenie pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 5 lub 6

Dane kliniczne wspierające stosowanie produktu Sovaldi u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 5 i 6 są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

Leczenie bez interferonu zakażenia HCV genotypu 1, 4, 5 i 6

W badaniach III fazy nie badano schematów leczenia produktem Sovaldi niezawierających interferonu u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6 (patrz punkt 5.1). Nie ustalono optymalnego schematu i czasu trwania leczenia. Takie schematy należy stosować tylko u pacjentów nietolerujących lub niekwalifikujących się do leczenia interferonem i wymagających niezwłocznie leczenia.

Równoczesne podawanie z innymi lekami przeciwwirusowymi działającymi bezpośrednio na HCV

Produkt Sovaldi należy podawać równocześnie z innymi przeciwwirusowymi produktami leczniczymi o bezpośrednim działaniu, jeśli na podstawie dostępnych danych można uznać, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Brak jest danych wspierających równoczesne podawanie produktu Sovaldi i telaprewiru lub boceprewiru. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Ciąża i równoczesne stosowanie z rybawiryną

W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną, kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres po leczeniu zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

Stosowanie z umiarkowanymi induktorami P-gp

Produkty lecznicze, będące umiarkowanymi induktorami P-gp w jelitach (np. modafinil, okskarbazepina i ryfapentyna), mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Sovaldi (patrz punkt 4.5).

Stosowanie u pacjentów z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim (ang. *direct-acting antiviral*, DAA), może nastąpić poprawa regulacji stężenia glukozy, mogąca prowadzić do objawowej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą rozpoczynających leczenie lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim (DAA) należy ściśle kontrolować stężenie glukozy, zwłaszcza przez pierwsze 3 miesiące, a tok leczenia cukrzycy należy w razie konieczności modyfikować. Lekarza prowadzącego leczenie cukrzycy należy poinformować, kiedy pacjent rozpoczyna leczenie lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim (DAA).

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Sovaldi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) oraz ESRD wymagającym hemodializy. Produkt Sovaldi można stosować u tych pacjentów bez konieczności dostosowywania dawki, gdy żadne inne odpowiednie opcje leczenia nie są dostępne (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2). W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną, u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) <50 ml/min należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny (patrz również punkt 5.2).

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym. Po podaniu doustnym produktu Sovaldi, sofosbuwir jest szybko wchłaniany i podlega rozległemu metabolizmowi pierwszego przejścia wątrobowemu i jelitowemu. Wewnątrzkomórkowy hydrolytyczny rozpad proleku katalizowany przez enzymy, w tym karboksyloesterazę 1, oraz sekwencyjne etapy fosforylacji katalizowane przez kinazy nukleotydowe, prowadzą do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu nukleozydu – urydyny. Główny, nieaktywny, krążący we krwi metabolit GS-331007, który stanowi więcej niż 90% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne, tworzy się szlakami sekwencyjnymi i równoległymi do tworzenia aktywnego metabolitu. Macierzysty sofosbuwir stanowi około 4% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne (patrz punkt 5.2). W badaniach klinicznych farmakologii monitorowano sofosbuwir i GS-331007 dla celów analizy farmakokinetycznej.

Sofosbuwir jest substratem transportera leku P-gp i białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), natomiast GS-331007 nim nie jest.

Produkty lecznicze będące silnymi induktorami P-gp w jelitach (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna oraz ziele dziurawca zwyczajnego) mogą znacznie zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi i tym samym ich stosowanie razem z produktem Sovaldi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Produkty lecznicze będące umiarkowanymi induktorami P-gp w jelitach (np. modafinil, okskarbazepina i ryfapentyna), mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Sovaldi (patrz punkt 4.4). Równoczesne podawanie produktu Sovaldi z produktami leczniczymi hamującymi P-gp i (lub) BCRP może zwiększać stężenie sofosbuwiru w osoczu bez zwiększenia stężenia GS-331007 w osoczu, zatem produkt Sovaldi można podawać jednocześnie z inhibitorami P-gp i (lub) BCRP. Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami P-gp i BCRP i tym samym nie przewiduje się, że będą zwiększać narażenie na produkty lecznicze będące substratami tych transporterów.

W wewnątrzkomórkowym aktywacyjnym szlaku metabolicznym sofosbuwiru pośredniczy szlak hydrolazy o zasadniczo małym powinowactwie i dużej wydajności i szlak fosforylacji nukleotydów, na które wpływ równocześnie podawanych produktów leczniczych jest mało prawdopodobny (patrz punkt 5.2).

Pacjenci leczenia antagonistami witaminy K

Ponieważ czynność wątroby może się zmienić w trakcie leczenia produktem Sovaldi, zaleca się ściśle kontrolowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Wpływ leczenia DAA na leki metabolizowane w wątrobie

Zmiany czynności wątroby podczas leczenia DAA, związane z eliminacją zakażenia HCV, mogą wpływać na farmakokinetykę leków metabolizowanych w wątrobie (np. leków immunosupresyjnych, takich jak inhibitory kalcyneuryny).

Inne interakcje

Informacje o interakcjach produktu Sovaldi z potencjalnie równocześnie podawanymi produktami leczniczymi są podsumowane w tabeli 5 poniżej (gdzie 90% przedział ufności (CI) stosunku średnich geometrycznych wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (ang. *geometric least-squares mean*, GLSM) był w zakresie „↔”, większy „↑” lub mniejszy „↓” od wstępnie określonych granic równoważności). Tabela nie zawiera wszystkich interakcji.

Tabela 5: Interakcje między produktem Sovaldi i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
ANALEPTYKI		
Modafinil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007 (Indukcja P-gp)	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z modafinilem zmniejszy stężenie sofosbuwiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Amiodaron	Wpływ na stężenia amiodaronu i sofosbuwiru jest nieznan.	Równoczesne podawanie amiodaronu ze schematem zawierającym sofosbuwir może powodować wystąpienie ciężkiej objawowej bradykardii. Stosować wyłącznie w przypadku braku dostępności alternatywnych metod leczenia. Zaleca się dokładne kontrolowanie w przypadku podawania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z produktem Sovaldi (patrz punkty 4.4 i 4.8).
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Antagoniści witaminy K	Nie zbadano interakcji.	Zaleca się ściśle kontrolowanie wartości INR dla wszystkich antagonistów witaminy K. Powodem zalecenia są zmiany czynności wątroby w trakcie leczenia produktem Sovaldi.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007 (Indukcja P-gp)	Stosowanie produktu Sovaldi z fenobarbitalem i fenytoiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina	<i>Sofosbuwir</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (n.d.) <i>GS 331007</i> ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (n.d.) (Indukcja P-gp)	Stosowanie produktu Sovaldi z karbamazepiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Okskarbazepina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007 (Indukcja P-gp)	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z okskarbazepiną zmniejszy stężenie sofosbuwiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWPRAŃKOWE		
Ryfampicyna ^f (600 mg dawka pojedyncza)	<i>Sofosbuwir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (n.d.) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (n.d.) (Indukcja P-gp)	Stosowanie produktu Sovaldi z ryfampicyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna	<i>Sofosbuwir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (n.d.) <i>GS 331007</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (n.d.) (Indukcja P-gp)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sovaldi w przypadku równoczesnego stosowania ryfabutyny.
Ryfapentyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007 (Indukcja P-gp)	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z ryfapentyną zmniejszy stężenie sofosbuwiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
SUPLEMENTY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca zwyczajnego	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007 (Indukcja P-gp)	Stosowanie produktu Sovaldi z ziołem dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HCV: INHIBITORY PROTEAZY HCV		
Boceprewir (BOC) Telaprewir (TPV)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↑ Sofosbuwir (TPV) ↔ Sofosbuwir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV lub BOC)	Brak danych dotyczących interakcji lekowych dla równoczesnego podawania produktu Sovaldi z boceprewirem lub telaprewirem.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon ^f (Leczenie podtrzymujące metadonem [30 do 130 mg/dobę])	<p><i>R-metadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-metadon</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuwir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub metadonu w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i metadonu.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna ^c (600 mg dawka pojedyncza)	<p><i>Cyklosporyna</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Sofosbuwir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub cyklosporyny w momencie rozpoczęcia ich równoczesnego podawania. Później może być wymagane ścisłe monitorowanie i ewentualne dostosowanie dawkicyklosporyny.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
Takrolimus ^c (5 mg dawka pojedyncza)	<p><i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuviru lub takrolimusu w momencie rozpoczęcia ich równoczesnego podawania. Później może być wymagane ściśle monitorowanie i ewentualne dostosowanie dawki takrolimusu.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY		
Efawirenz ^f (600 mg raz na dobę) ^d	<p><i>Efawirenz</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} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuviru lub efawirenz w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuviru i efawirenz.
Emtrycytabina ^f (200 mg raz na dobę) ^d	<p><i>Emtrycytabina</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} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuviru lub emtrycytabiny w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuviru i emtrycytabiny.
Dizoproksyl tenofowiru ^f (245 mg raz na dobę) ^d	<p><i>Tenofowir</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} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuviru lub dizoproksylu tenofowiru w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuviru i dizoproksylu tenofowiru.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
Rylpiwiryna ^f (25 mg raz na dobę)	<p><i>Rylpiwiryna</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>Sofosbuwir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub rylpiwiryny w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i rylpiwiryny.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY PROTEAZY HIV		
Darunawir wzmocniony rytonawirem ^f (800/100 mg raz na dobę)	<p><i>Darunawir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuwir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub darunawiru (wzmocnionego rytonawirem) w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i darunawiru.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY INTEGRAZY		
Raltegrawir ^f (400 mg dwa razy na dobę)	<p><i>Raltegrawir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sofosbuwir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub raltegrawiru w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i raltegrawiru.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat/etynyloestradiol	<p><i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Etynyloestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki norgestymatu/etynyloestradiolu w przypadku równoczesnego podawania sofosbuwiru i norgestymatu/etynyloestradiolu.

n.d. = niedostępne/nie dotyczy

- Średni stosunek (90% CI) farmakokinetyki równocześnie podawanego leku w przypadku podawania z sofosbuwirem/bez sofosbuwiru i średni stosunek sofosbuwiru i GS-331007 z jednocześnie podawanym lekiem/bez jednocześnie podawanego leku. Brak wpływu = 1,00
- Wszystkie badania interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników
- Porównanie oparte na kontroli historycznej
- Podawane w postaci produktu Atripla
- Granica biorównoważności 80%-125%
- Granica równoważności 70%-143%

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja mężczyzn i kobiet

W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną należy zachować nadzwyczajną ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek i u partnerek pacjentów. Istotne działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne wykazano u wszystkich gatunków zwierząt narażonych na rybawirynę (patrz punkt 4.4). Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres po zakończeniu leczenia zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania sofosbuwiru u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. U szczurów i królików nie obserwowano wpływu na rozwój płodu po podaniu największych badanych dawek. Jednak nie było możliwe całkowite oszacowanie marginesów narażenia uzyskiwanych dla sofosbuwiru u szczurów względem narażenia u ludzi po podaniu zalecanej dawki klinicznej (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikać stosowania produktu Sovaldi w okresie ciąży.

Jednak w przypadku równoczesnego podawania rybawiryny z sofosbuwirem zastosowanie mają przeciwwskazania dotyczące stosowania rybawiryny w okresie ciąży (patrz również Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sofosbuvir i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego produkt Sovaldi nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych uzyskanych u ludzi dotyczących działania produktu Sovaldi na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Sovaldi wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia sofosbuvirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszano zmęczenie i zaburzenia uwagi, zawroty głowy i niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dorosłych

Ocena działań niepożądanych jest oparta na danych zbiorczych z pięciu badań klinicznych III fazy (z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej).

Produkt Sovaldi badano w skojarzeniu z rybawiryną, z peginterferonem alfa lub bez peginterferonu alfa. W tym kontekście nie zidentyfikowano działań niepożądanych swoistych dla sofosbuviru. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi u pacjentów otrzymujących sofosbuvir i rybawirynę lub sofosbuvir, rybawirynę i peginterferon alfa, były: zmęczenie, ból głowy, nudności i bezsenność.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zidentyfikowano dla sofosbuviru w skojarzeniu z rybawiryną lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (tabela 6). Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 6: Działania niepożądane zidentyfikowane dla sofosbuviru w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną

Częstość występowania	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</i>		
Często	zapalenie jamy nosowo-gardłowej	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>		
Bardzo często	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi
Często	niedokrwistość	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>		
Bardzo często	zmniejszenie apetytu ^d	zmniejszenie apetytu
Często		zmniejszenie masy ciała

Częstość występowania	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>		
Bardzo często	bezsenność	bezsenność
Często	depresja	depresja, lęk, pobudzenie
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>		
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, ból głowy
Często	zaburzenia uwagi	migrena, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi
<i>Zaburzenia oka:</i>		
Często		niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>		
Bardzo często		duszność, kaszel
Często	duszność, duszność wysiłkowa, kaszel	duszność wysiłkowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>		
Bardzo często	nudności	biegunka, nudności, wymioty
Często	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, niestrawność	zaparcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>		
Bardzo często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>		
Bardzo często		wysypka, świąd
Często	łysienie, sucha skóra, świąd	łysienie, sucha skóra
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>		
Bardzo często		ból stawów, ból mięśni
Często	ból stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni	ból pleców, skurcze mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>		
Bardzo często	zmęczenie, drażliwość	dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka
Często	gorączka, astenia	ból w klatce piersiowej, astenia

a. SOF = sofosbuwir; b. RBV = rybawiryna; c. PEG = peginterferon alfa; d. Zmniejszenie apetytu zidentyfikowano jako działanie niepożądane w przypadku stosowania leku Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną w postaci roztworu doustnego u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do <12 lat

Opis wybranych działań niepożądanych

Arytmie serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca obserwowano, gdy schematy leczenia zawierające sofosbuwir stosowano w skojarzeniu z innym DAA (w tym daklataswirem, symeprewirem i ledipaswirem) i jednocześnie podawano amiodaron i (lub) inne produkty lecznicze zmniejszające częstość uderzeń serca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia skóry

Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona

Inne specjalne grupy pacjentów

Równoczesne zakażenie HIV i HCV

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u dorosłych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów tylko z zakażeniem samym HCV, leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy (patrz punkt 5.1).

Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u dorosłych pacjentów z zakażeniem HCV przed przeszczepieniem wątroby był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Sofosbuwir w ustalonej dawce w skojarzeniu z ledipaswirem podawano przez 12 tygodni 18 pacjentom z genotypem 1 CHC i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (badanie 0154). Bezpieczeństwo stosowania sofosbuwiru w ustalonej dawce w skojarzeniu z ledipaswirem lub welpataswirem badano u 154 pacjentów z ESRD wymagających dializy (badanie 4062 i badanie 4063). W tych warunkach ekspozycja na metabolit sofosbuwiru GS-331007 jest 20-krotnie większa, przekraczając stężenia, przy których obserwowano występowanie działań niepożądanych w badaniach przedklinicznych. W tym ograniczonym zestawie danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego odsetek zdarzeń niepożądanych oraz zgonów nie był wyraźnie wyższy, czego się spodziewano w przypadkach pacjentów z ESRD.

Pacjenci dorośli po przeszczepieniu wątroby

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy (patrz punkt 5.1). W badaniu 0126 zmniejszenie stężenia hemoglobiny w trakcie leczenia występowało bardzo często, przy czym u 32,5% (13/40 pacjentów) zmniejszenie stężenia hemoglobiny wyniosło <10 g/dl, w tym u jednego pacjenta osiągnęło <8,5 g/dl. Ośmiu pacjentów (20%) otrzymało epoetynę i (lub) produkt krwi. U 5 pacjentów (12,5%) odstawiono leki badane, zmodyfikowano lub przerwano ich podawanie z powodu działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Sovaldi u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych określono na podstawie danych pochodzących z otwartego badania klinicznego II fazy, w którym udział wzięło 106 pacjentów leczonych produktem Sovaldi i rybawiryną przez 12 tygodni (pacjenci z genotypem 2) oraz przez 24 tygodnie (pacjenci z genotypem 3). Nie zidentyfikowano działań niepożądanych swoistych dla produktu Sovaldi. Obserwowane działania niepożądane były ogólnie zgodne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych produktu Sovaldi oraz rybawiryny u dorosłych (patrz tabela 6). Zmniejszenie apetytu było bardzo często obserwowanym działaniem niepożądanym w przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną w postaci roztworu doustnego u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do <12 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Największą udokumentowaną dawką sofosbuwiru była pojedyncza dawka supratherapeutyczna 1200 mg sofosbuwiru, podana 59 zdrowym osobom. W tym badaniu nie obserwowano żadnych nieprzewidywalnych działań przy takiej dawce, a częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych były podobne do tych zgłaszanych w grupie otrzymującej placebo i grupie otrzymującej 400 mg sofosbuwiru. Działanie większych dawek jest nieznanne.

Brak swoistego antidotum na przedawkowanie produktu Sovaldi. W przypadku przedawkowania konieczne jest kontrolowanie pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia. Leczenie przedawkowania produktu Sovaldi polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu funkcji życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Hemodializa może skutecznie usunąć główny, krążący we krwi metabolit GS-331007 (53% współczynnik ekstrakcji). 4-godzinna sesja hemodializy usuwała 18% podanej dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy; kod ATC: J05AP08

Mechanizm działania

Sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może być przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. W teście biochemicznym GS-461203 hamował aktywność polimerazy rekombinowanego NS5B z HCV genotypu 1b, 2a, 3a i 4a z 50% stężeniem hamującym (ang. *inhibitory concentration*, IC_{50}) w zakresie od 0,7 do 2,6 μ M. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuwiru) nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani nie jest inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA.

Aktywność przeciwwirusowa

W testach z zastosowaniem replikonu HCV wartości stężenia skutecznego (EC_{50}) sofosbuwiru wobec replikonów pełnej długości genotypu 1a, 1b, 2a, 3a i 4a wynosiły odpowiednio: 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 i 0,04 μ M oraz wartości EC_{50} sofosbuwiru wobec chimerycznych replikonów 1b kodujących NS5B genotypu 2b, 5a lub 6a wynosiły od 0,014 do 0,015 μ M. Średnie wartości \pm SD EC_{50} sofosbuwiru wobec chimerycznych replikonów kodujących sekwencje NS5B z izolatów klinicznych wynosiło 0,068 \pm 0,024 μ M dla genotypu 1a (n = 67), 0,11 \pm 0,029 μ M dla genotypu 1b (n = 29), 0,035 \pm 0,018 μ M dla genotypu 2 (n = 15) i 0,085 \pm 0,034 μ M dla genotypu 3a (n = 106). W tych testach aktywność przeciwwirusowa *in vitro* sofosbuwiru wobec mniej powszechnych genotypów 4, 5 i 6 była podobna do obserwowanej w przypadku genotypów 1, 2 i 3.

Obecność 40% surowicy ludzkiej nie miała wpływu na aktywność sofosbuwiru przeciw HCV.

Oporność

W hodowli komórkowej

Replikony HCV ze zmniejszoną wrażliwością na sofosbuwir były wybrane z hodowli komórkowej dla wielu genotypów, w tym 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Zmniejszona wrażliwość na sofosbuwir była powiązana z głównym podstawieniem S282T w NS5B we wszystkich badanych genotypach replikonu. Mutageneza ukierunkowana podstawienia S282T w replikonach 8 genotypów warunkowała 2- do 18-krotnie zmniejszoną wrażliwość na sofosbuwir i zmniejszyła zdolność replikacji wirusa o 89% do 99% w porównaniu z odpowiednim typem dzikim. W testach biochemicznych rekombinowana polimeraza NS5B z genotypów 1b, 2a, 3a i 4a z ekspresją podstawienia S282T wykazywała zmniejszoną wrażliwość na GS-461203 w porównaniu do odpowiednich typów dzikich.

W badaniach klinicznych – Dorośli

W zbiorczej analizie 991 pacjentów otrzymujących sofosbuwir w badaniach III fazy, 226 pacjentów zakwalifikowało się do analizy oporności z powodu niepowodzenia wirusologicznego lub wczesnego przerwania przyjmowania badanego leku i obecności miana RNA HCV >1000 j.m./ml. Sekwencje NS5B po punkcie początkowym były dostępne dla 225 z 226 pacjentów, z danymi z głębokiego sekwencjonowania (wartość graniczna testu 1%) od 221 z tych pacjentów. Podstawienia S282T związanego z opornością na sofosbuwir nie wykryto u żadnej z tych pacjentów metodą głębokiego sekwencjonowania lub sekwencjonowania populacyjnego. Podstawienie S282T w NS5B oznaczono u jednej osoby otrzymującej produkt Sovaldi w monoterapii w badaniu II fazy. U tej osoby znajdowało się <1% S282T HCV w punkcie początkowym i rozwinęło się S282T (>99%) 4 tygodnie po leczeniu, co prowadziło do 13,5-krotnej zmiany EC_{50} sofosbuwiru i zmniejszonej zdolności

replikacji wirusa. Podstawienie S282T powróciło do typu dzikiego w ciągu następnych 8 tygodni i nie było już oznaczalne metodą głębokiego sekwencjonowania 12 tygodni po leczeniu.

W badaniach klinicznych III fazy w próbkach pobranych od wielu pacjentów zakażonych HCV genotypu 3 z nawrotem po leczeniu, wykryto dwa podstawienia NS5B, L159F i V321A. W izolatach od osób z takimi podstawieniami nie wykryto przesunięcia wrażliwości fenotypowej na sofosbuwir lub rybawiryne. Ponadto podstawienia S282R i L320F wykryto podczas leczenia metodą głębokiego sekwencjonowania u osób przed przeszczepieniem z częściową odpowiedzią na leczenie. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

Wpływ początkowych polimorfizmów HCV na wynik leczenia

Dorośli

Początkowe sekwencje NS5B uzyskano dla 1 292 pacjentów z badań III fazy metodą sekwencjonowania populacyjnego, a podstawienie S282T nie było wykryte u żadnej osoby z dostępną sekwencją początkową. W analizie oceniającej wpływ polimorfizmów początkowych na wynik leczenia nie zaobserwowano statystycznie znamiennej zależności między obecnością jakiegokolwiek wariantu NS5B HCV w punkcie początkowym i wynikiem leczenia.

Dzieci i młodzież

Obecność RAV NS5B nie miała wpływu na wynik leczenia; wszyscy pacjenci z RAV (ang. *Resistance-Associated Variants*, RAV) nukleozydowego inhibitora NS5B na wizycie początkowej, osiągnęli SVR po leczeniu sofosbuwirem.

Oporność krzyżowa

Replikony HCV z ekspresją podstawienia S282T związanego z opornością na sofosbuwir były całkowicie wrażliwe na inne grupy leków przeciw HCV. Sofosbuwir zachował aktywność wobec podstawień L159F i L320F w NS5B związanych z opornością na inne inhibitory nukleozydów. Sofosbuwir był całkowicie aktywny wobec podstawień związanych z opornością na inne leki działające bezpośrednio na wirusy z różnymi mechanizmami działania, takie jak nienukleozydowe inhibitory NS5B, inhibitory proteazy NS3 i inhibitory NS5A.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność sofosbuwiru oceniano w pięciu badaniach III fazy z udziałem łącznie 1568 dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu od 1 do 6. Jedno badanie było przeprowadzane z udziałem uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 1, 4, 5 lub 6 w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a i rybawiryną, a pozostałe cztery badania były przeprowadzane z udziałem pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 2 lub 3 w skojarzeniu z rybawiryną, w tym jedno z udziałem uprzednio nieleczonych pacjentów, jedno z udziałem pacjentów nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem, jedno z udziałem pacjentów uprzednio leczonych schematem opartym na interferonie i jedno z udziałem wszystkich pacjentów niezależnie od uprzedniej historii leczenia lub możliwości leczenia interferonem. Pacjenci w tych badaniach mieli wyrównaną chorobę wątroby, w tym marskość wątroby. Sofosbuwir podawano w dawce 400 mg raz na dobę. Dawka rybawiryny wynosiła 1000-1200 mg na dobę w zależności od masy ciała, podawane w dwóch dawkach podzielonych, a dawka peginterferonu alfa 2a wynosiła 180 µg na tydzień, jeśli właściwe. Czas trwania leczenia był stały we wszystkich badaniach i nie zależał od miana RNA HCV poszczególnych pacjentów (algorytm oparty o brak odpowiedzi).

Wartości RNA HCV w osoczu były mierzone podczas badań klinicznych testem COBAS TaqMan HCV (wersja 2.0) do stosowania z High Pure System. Test miał dolną granicę oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ) 25 j.m./ml. Trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. *sustained virologic response*, SVR) była pierwszorzędnym punktem końcowym do ustalenia

wyleczalności HCV dla wszystkich badań, zdefiniowanym jako miano RNA HCV mniejsze niż LLOQ po 12 tygodniach po zakończeniu leczenia (SVR12).

Badania kliniczne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 1, 4, 5 i 6

Dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni – badanie NEUTRINO (badanie 110)

NEUTRINO było otwartym, prowadzonym w jednej grupie badaniem oceniającym 12-tygodniowe leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a i rybawiryną pacjentów uprzednio nieleczonych z zakażeniem HCV wywołanym wirusem genotypu 1, 4, 5 lub 6.

U leczonych pacjentów (n = 327) mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres od 19 do 70); 64% pacjentów było płci męskiej; 79% było rasy białej; 17% było rasy czarnej; 14% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 29 kg/m² (zakres od 18 do 56 kg/m²); 78% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 17% miało marskość wątroby; 89% miało HCV genotypu 1 i 11% miało HCV genotypu 4, 5 lub 6. Tabela 7 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir, peginterferon alfa i rybawirynę.

Tabela 7: Odsetki odpowiedzi w badaniu NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 tygodni (n = 327)
Ogólne SVR12	91% (296/327)
Wynik u pacjentów bez SVR12	
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/327
Nawrót ^a	9% (28/326)
Inny ^b	1% (3/327)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Odsetki odpowiedzi dla wybranych podgrup są przedstawione w tabeli 8.

Tabela 8: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup w badaniu NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 tygodni (n = 327)
Genotyp	
Genotyp 1	90% (262/292)
Genotyp 4, 5 lub 6	97% (34/35)
Marskość wątroby	
Nie	93% (253/273)
Tak	80% (43/54)
Rasa	
czarna	87% (47/54)
inna niż czarna	91% (249/273)

Odsetki SVR12 były podobnie duże u pacjentów z początkowym allelem IL28B C/C [94/95 (99%)] i allelem innym niż C/C (C/T lub T/T) [202/232 (87%)].

27/28 pacjentów z HCV genotypu 4 uzyskało SVR12. Jedna osoba z zakażeniem HCV genotypu 5 i wszystkich 6 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 6 w tym badaniu uzyskały SVR12.

Badania kliniczne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 2 i 3

Osoby dorosłe uprzednio nieleczone – badanie FISSION (badanie 1231)

FISSION było randomizowanym, otwartym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, oceniającym 12-tygodniowe leczenie sofosbuwirem i rybawiryną w porównaniu z 24-tygodniowym leczeniem peginterferonem alfa 2a i rybawiryną z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych z zakażeniem HCV genotypu 2 lub 3. Dawki rybawiryny, stosowane w grupie otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę i grupie otrzymującej peginterferon alfa 2a i rybawirynę, wynosiły odpowiednio 1000-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała i 800 mg/dobę niezależnie od masy ciała. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 i stratyfikowani według marskości wątroby (obecność wobec braku), genotypu HCV (2 wobec 3) i początkowego miana RNA HCV ($<6 \log_{10}$ j.m./ml wobec $\geq 6 \log_{10}$ j.m./ml). Pacjenci z HCV genotypu 2 lub 3 byli włączeni do badania w stosunku około 1:3.

U leczonych pacjentów (n = 499) mediana wieku wynosiła 50 lat (zakres od 19 do 77); 66% pacjentów było płci męskiej; 87% było rasy białej; 3% było rasy czarnej; 14% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 28 kg/m² (zakres od 17 do 52 kg/m²); 57% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 20% miało marskość wątroby; 72% miało HCV genotypu 3. Tabela 9 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę i grupy otrzymującej peginterferon alfa i rybawirynę.

Tabela 9: Odsetki odpowiedzi w badaniu FISSION

	SOF+RBV 12 tygodni (n = 256)^a	PEG+RBV 24 tygodnie (n = 243)
Ogólne SVR12	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotyp 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotyp 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	<1% (1/256)	7% (18/243)
Nawrót ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Inny ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Analiza skuteczności obejmuje 3 pacjentów z zakażeniem HCV rekombinowanego genotypu 2/1.

b. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

c. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Różnica w ogólnym odsetku SVR12 między grupą otrzymującą sofosbuwir i rybawirynę a grupą otrzymującą peginterferon alfa i rybawirynę wynosiła 0,3% (95% przedział ufności: -7,5% do 8,0%) i badanie spełniło wstępnie określone kryterium równoważności.

Odsetki odpowiedzi dotyczących pacjentów z marskością wątroby w punkcie początkowym są przedstawione w tabeli 10 według genotypu HCV.

Tabela 10: Odsetki SVR12 według marskości wątroby i genotypu w badaniu FISSION

	Genotyp 2		Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 tygodni (n = 73)^a	PEG+RBV 24 tygodnie (n = 67)	SOF+RBV 12 tygodni (n = 183)	PEG+RBV 24 tygodnie (n = 176)
Marskość wątroby				
Nie	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Tak	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. Analiza skuteczności obejmuje 3 pacjentów z zakażeniem HCV rekombinowanego genotypu 2/1.

Osoby dorosłe nietolerujące, niekwalifikujące się lub niechętnie leczeniu interferonem – badanie POSITRON (badanie 107)

POSITRON było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniającym 12-tygodniowe leczenie sofosbuwirem i rybawiryną (n = 207) w porównaniu do placebo (n = 71) z udziałem pacjentów nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 3:1 i stratyfikowani według marskości wątroby (obecność wobec braku).

U leczonych pacjentów (n = 278) mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres od 21 do 75); 54% pacjentów było płci męskiej; 91% było rasy białej; 5% było rasy czarnej; 11% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 28 kg/m² (zakres od 18 do 53 kg/m²); 70% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 16% miało marskość wątroby; 49% miało HCV genotypu 3. Odsetek pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia interferonem, nie kwalifikowali się do leczenia interferonem lub byli niechętni leczeniu interferonem, wynosił odpowiednio 9%, 44% i 47%. Większość pacjentów nie była uprzednio leczona z powodu HCV (81,3%). Tabela 11 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę oraz grupy otrzymującej placebo.

Tabela 11: Odsetki odpowiedzi w badaniu POSITRON

	SOF+RBV 12 tygodni (n = 207)	Placebo 12 tygodni (n = 71)
Ogólne SVR12	78% (161/207)	0/71
Genotyp 2	93% (101/109)	0/34
Genotyp 3	61% (60/98)	0/37
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/207	97% (69/71)
Nawrót ^a	20% (42/205)	0/0
Inny ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Odsetek SVR12 w grupie otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę był statystycznie znamieny w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (p <0,001).

Tabela 12 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby i klasyfikacji leczenia interferonem.

Tabela 12: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu POSITRON

	SOF+RBV 12 tygodni	
	Genotyp 2 (n = 109)	Genotyp 3 (n = 98)
Marskość wątroby		
Nie	92% (85/92)	68% (57/84)
Tak	94% (16/17)	21% (3/14)
Klasyfikacja leczenia interferonem		
Niekwalifikujący się	88% (36/41)	70% (33/47)
Brak tolerancji	100% (9/9)	50% (4/8)
Niechętny	95% (56/59)	53% (23/43)

Osoby dorosłe uprzednio leczone – badanie FUSION (badanie 108)

FUSION było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem oceniającym 12- lub 16-tygodniowe leczenie sofosbuwirem i rybawiryną u pacjentów, którzy nie uzyskali SVR podczas uprzedniego leczenia opartego na interferonie (pacjenci z nawrotem

lub niereagujący na leczenie). Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 i stratyfikowani według marskości wątroby (obecność wobec braku) i genotypu HCV (2 wobec 3).

U leczonych pacjentów (n = 201) mediana wieku wynosiła 56 lat (zakres od 24 do 70); 70% pacjentów było płci męskiej; 87% było rasy białej; 3% było rasy czarnej; 9% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 29 kg/m² (zakres od 19 do 44 kg/m²); 73% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 34% miało marskość wątroby; 63% miało HCV genotypu 3; 75% miało uprzednio nawrót. Tabela 13 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni i 16 tygodni.

Tabela 13: Odsetki odpowiedzi w badaniu FUSION

	SOF+RBV 12 tygodni (n = 103)^a	SOF+RBV 16 tygodni (n = 98)^a
Ogólne SVR12	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotyp 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotyp 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/103	0/98
Nawrót ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Inny ^c	3% (3/103)	0/98

- a. Analiza skuteczności obejmuje 6 pacjentów z zakażeniem HCV rekombinowanego genotypu 2/1.
b. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.
c. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Tabela 14 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby i odpowiedzi na uprzednie leczenie HCV.

Tabela 14: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu FUSION

	Genotyp 2		Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 tygodni (n = 39)	SOF+RBV 16 tygodni (n = 35)	SOF+RBV 12 tygodni (n = 64)	SOF+RBV 16 tygodni (n = 63)
Marskość wątroby				
Nie	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Tak	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Odpowiedź na uprzednie leczenie HCV				
Osoba z nawrotem	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Osoba niereagująca na leczenie	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Osoby dorosłe uprzednio nieleczone i leczone – badanie VALENCE (badanie 133)

VALENCE było badaniem III fazy oceniającym sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną w zależności masy ciała w leczeniu zakażenia HCV genotypu 2 lub 3 u uprzednio nieleczonych pacjentów lub pacjentów, którzy nie uzyskali SVR podczas uprzedniego leczenia opartego na interferonie, w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. Badanie było zaplanowane jako bezpośrednie porównanie sofosbuwiru i rybawiryny z placebo przez 12 tygodni. Jednak na podstawie pojawiających się danych badanie zostało odślepione i wszyscy pacjenci z zakażeniem HCV genotypu 2 nadal otrzymywali sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni, podczas gdy leczenie pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3 przedłużono do 24 tygodni. W momencie zmiany 11 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3 ukończyło już leczenie sofosbuwirem i rybawiryną przez 12 tygodni.

U leczonych pacjentów (n = 419) mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres od 19 do 74); 60% pacjentów było płci męskiej; mediana wskaźnika masy ciała wynosiła 25 kg/m² (zakres od 17 do 44 kg/m²); średnie początkowe miano RNA HCV wynosiło 6,4 log₁₀ j.m./ml; 21% miało marskość wątroby; 78% miało HCV genotypu 3; 65% miało uprzednio nawrót. Tabela 15 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni i 24 tygodnie.

Osoby otrzymujące placebo nie są przedstawione w tabelach, ponieważ żadna z nich nie osiągnęła SVR12.

Tabela 15: Odsetki odpowiedzi w badaniu VALENCE

	Genotyp 2 SOF+RBV 12 tygodni (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 12 tygodni (n = 11)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 tygodnie (n = 250)
Ogólne SVR12	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Wynik u pacjentów bez SVR12			
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Nawrót ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Inny ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

- a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.
b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Tabela 16 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby i narażenia na uprzednie leczenie HCV.

Tabela 16: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu VALENCE

	Genotyp 2 SOF+RBV 12 tygodni (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 tygodnie (n = 250)
Upřednio nieleczeni	97% (31/32)	93% (98/105)
Bez marskości wątroby	97% (29/30)	93% (86/92)
Z marskością wątroby	100% (2/2)	92% (12/13)
Upřednio leczeni	90% (37/41)	77% (112/145)
Bez marskości wątroby	91% (30/33)	85% (85/100)
Z marskością wątroby	88% (7/8)	60% (27/45)

Zgodność SVR12 do SVR24

Zgodność między SVR12 i SVR24 (SVR 24 tygodnie po zakończeniu leczenia) po leczeniu sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną lub z rybawiryną i pegylowanym interferonem wykazuje dodatnią wartość predykcyjną wynoszącą 99% i ujemną wartość predykcyjną wynoszącą 99%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w specjalnych grupach pacjentów

Dorośli pacjenci z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV – PHOTON-1 (badanie 123)

Sofosbuwir był badany w otwartym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 12- lub 24-tygodniowego leczenia sofosbuwirem i rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 1, 2 lub 3, z równoczesnym zakażeniem HIV-1. Pacjenci z genotypem 2 i 3 byli upřednio nieleczeni lub leczeni, natomiast pacjenci z genotypem 1 byli upřednio nieleczeni. Czas trwania leczenia wynosił 12 tygodni u upřednio nieleczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 2 lub 3 i 24 tygodnie u upřednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3, jak również u wszystkich pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1. Pacjenci otrzymywali 400 mg sofosbuwiru i rybawirynę w zależności

od masy ciała (1 000 mg w przypadku pacjentów o masie ciała <75 kg lub 1200 mg w przypadku pacjentów o masie ciała ≥75 kg). Pacjenci albo nie otrzymywali leczenia przeciwretrowirusowego mając liczbę komórek CD4+ >500 komórek/mm³, albo występowała u nich supresja wirerii HIV-1 z liczbą komórek CD4+ >200 komórek/mm³. 95% pacjentów otrzymywało leczenie przeciwretrowirusowe w momencie włączenia do badania. Wstępne dane SVR12 są dostępne dla 210 pacjentów.

Tabela 17 przedstawia odsetki odpowiedzi według genotypu i narażenia na uprzednie leczenie HCV.

Tabela 17: Odsetki odpowiedzi w badaniu PHOTON-1

	Genotyp 2/3 uprzednio nieleczeni SOF+RBV 12 tygodni (n = 68)	Genotyp 2/3 uprzednio leczeni SOF+RBV 24 tygodnie (n = 28)	Genotyp 1 uprzednio nieleczeni SOF+RBV 24 tygodnie (n = 114)
Ogólne SVR12	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Wynik u pacjentów bez SVR12			
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Nawrót ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Inny ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Tabela 18 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby.

Tabela 18: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu PHOTON-1

	HCV genotypu 2		HCV genotypu 3	
	SOF+RBV 12 tygodni TN (n = 26)	SOF+RBV 24 tygodnie TE (n = 15)	SOF+RBV 12 tygodni TN (n = 42)	SOF+RBV 24 tygodnie TE (n = 13)
Łącznie	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Bez marskości wątroby	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Marskość wątroby	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN = uprzednio nieleczeni (ang. *treatment-naïve*, TN); TE = uprzednio leczeni (ang. *treatment-experienced*, TE).

Dorośli pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby – badanie 2025

Sofosbuwir badano u pacjentów z zakażeniem HCV przed przeszczepieniem wątroby w otwartym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sofosbuwiru i rybawiryny podawanych przed przeszczepieniem w celu zapobiegnięcia ponownemu zakażeniu HCV po przeszczepieniu. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była odpowiedź wirusologiczna po przeszczepieniu (ang. *post-transplant virologic response*, pTVR, RNA HCV <LLOQ 12 tygodni po przeszczepieniu). Pacjenci zakażeni HCV niezależnie od genotypu z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC), spełniający kryteria MILAN, otrzymywali 400 mg sofosbuwiru i 1000-1200 mg rybawiryny codziennie przez maksymalnie 24 tygodnie, następnie zmienione na 48 tygodni, lub do czasu przeszczepienia wątroby, co wystąpiło pierwsze. Analizę przejściową przeprowadzono u 61 pacjentów, którzy otrzymywali sofosbuwir i rybawirynę; większość pacjentów z HCV genotypu 1, 44 pacjentów miało stopień A według klasyfikacji CPT i 17 pacjentów miało stopień B według klasyfikacji CPT. U tych 61 pacjentów 44 pacjentów było poddanych przeszczepieniu wątroby po maksymalnie 48-tygodniowym leczeniu sofosbuwirem i rybawiryną; 41 miało miano RNA HCV <LLOQ w momencie przeszczepienia. Odsetki odpowiedzi wirusologicznej 41 pacjentów po przeszczepieniu z mianem RNA HCV <LLOQ

są opisane w tabeli 19. Czas trwania supresji wirusa przed przeszczepieniem był najbardziej predykcynym czynnikiem dla pTVR u osób, których miano RNA HCV było <LLOQ w momencie przeszczepienia.

Tabela 19: Odpowiedź wirusologiczna po przeszczepieniu u pacjentów z mianem RNA HCV < LLOQ w momencie przeszczepienia wątroby

	Tydzień 12 po przeszczepieniu (pTVR)^b
Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów podlegających ocenie ^a	23/37 (62%)

- a. Pacjenci podlegający ocenie są zdefiniowani jako ci, którzy osiągnęli określony punkt czasowy w momencie przeprowadzania analizy przejściowej.
b. pTVR: odpowiedź wirusologiczna po przeszczepieniu (RNA HCV <LLOQ 12 tygodni po przeszczepieniu).

U pacjentów, którzy przerwali leczenie po 24 tygodniach, zgodnie z protokołem, częstość nawrotów wynosiła 11/15.

Dorośli pacjenci po przeszczepieniu wątroby – badanie 0126

Sofosbuwir badano w otwartym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 24-tygodniowego leczenia sofosbuwirem i rybawiryną pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Kwalifikujący się pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i zostali poddani przeszczepieniu wątroby od 6 do 150 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pacjenci ci mieli miano RNA HCV $\geq 10^4$ j.m./ml w badaniu przesiewowym i udowodnione przewlekłe zakażenie HCV przed przeszczepieniem na podstawie dokumentacji. Dawka początkowa rybawiryny wynosiła 400 mg, podawana w podzielonej dawce dobowej. Jeśli u pacjentów badanych utrzymywało się stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl, dawkę rybawiryny zwiększano w tygodniu 2. i 4. oraz maksymalnie co 4 tygodnie aż do osiągnięcia odpowiedniej dawki zależnej od masy ciała (1000 mg na dobę u pacjentów o masie ciała <75 kg, 1200 mg na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 75 kg). Mediana dawki rybawiryny wynosiła 600 mg-800 mg na dobę w tygodniach 4.-24.

Włączono czterdziestu pacjentów (33 z zakażeniem HCV genotypu 1, 6 z zakażeniem HCV genotypu 3 i 1 z zakażeniem HCV genotypu 4), spośród których u 35 nie powiodło się leczenie oparte na interferonie, a 16 miało marskość wątroby. 28 z 40 (70%) pacjentów osiągnęło SVR12: 22/33 (73%) z zakażeniem HCV genotypu 1, 6/6 (100%) z zakażeniem HCV genotypu 3 i 0/1 (0%) z zakażeniem HCV genotypu 4. Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli SVR12, osiągnęli również SVR24 i SVR48.

Przegląd wyników według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami

Poniższe tabele (tabela 20– tabela 23) przedstawiają dane z badań II fazy i III fazy dotyczące dawkowania w celu pomocy klinicytom w określeniu najlepszego schematu dla poszczególnych pacjentów.

Tabela 20: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 1

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	90% (262/292)
		Genotyp 1a	92% (206/225)
		Genotyp 1b	83% (55/66)
		Bez marskości wątroby	93% (253/273)
		Marskość wątroby	80% (43/54)

Uprzednio nieleczeni i równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie	76% (87/114)
		Genotyp 1a	82% (74/90)
		Genotyp 1b	54% (13/24)
		Bez marskości wątroby	77% (84/109)
		Marskość wątroby	60% (3/5)
Uprzednio nieleczeni (QUANTUM ^b i 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie ^c	65% (104/159)
		Genotyp 1a ^c	69% (84/121)
		Genotyp 1b ^c	53% (20/38)
		Bez marskości wątroby ^c	68% (100/148)
		Marskość wątroby ^c	36% (4/11)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

- a. U uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 brak danych dotyczących skojarzenia sofosbuwiru, peginterferonu alfa i rybawiryny. Należy rozważyć leczenie tych pacjentów i ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia sofosbuwirem, peginterferonem alfa i rybawiryną powyżej 12 tygodni i do 24 tygodni; zwłaszcza w przypadku tych podgrup, u których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryny, zaawansowane zwłóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp IL28B inny niż CC).
- b. Są to badania rozpoznawcze lub II fazy. Wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ liczby osób są małe, a na odsetki SVR może mieć wpływ dobór pacjentów.
- c. Dane sumaryczne z obu badań.

Tabela 21: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 2

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	95% (69/73)
		Bez marskości wątroby	97% (59/61)
		Marskość wątroby	83% (10/12)
Nietolerujący, niekwalifikujący się lub niechętni leczeniu interferonem (POSITRON)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	93% (101/109)
		Bez marskości wątroby	92% (85/92)
		Marskość wątroby	94% (16/17)
Uprzednio leczeni (FUSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	82% (32/39)
		Bez marskości wątroby	90% (26/29)
		Marskość wątroby	60% (6/10)
Uprzednio nieleczeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	97% (31/32)
		Bez marskości wątroby	97% (29/30)
		Marskość wątroby	100% (2/2)
Uprzednio leczeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	90% (37/41)
		Bez marskości wątroby	91% (30/33)
		Marskość wątroby	88% (7/8)
Uprzednio leczeni (FUSION)	SOF+RBV 16 tygodni	Łącznie	89% (31/35)
		Bez marskości wątroby	92% (24/26)
		Marskość wątroby	78% (7/9)
Uprzednio nieleczeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	88% (23/26)
		Bez marskości wątroby	88% (22/25)
		Marskość wątroby	100% (1/1)
Uprzednio leczeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie ^a	93% (14/15)
		Bez marskości wątroby ^a	92% (12/13)
		Marskość wątroby ^a	100% (2/2)
Uprzednio nieleczeni (ELECTRON ^b i PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie ^c	96% (25/26)

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio leżeni (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	96% (22/23)
		Bez marskości wątroby	100% (9/9)
		Marskość wątroby	93% (13/14)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

a. Dane te są wstępne.

b. Są to badania rozpoznawcze lub II fazy. Wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ liczby osób są małe, a na odsetki SVR może mieć wpływ dobór pacjentów. W badaniu ELECTRON (N = 11) czas trwania leczenia peginterferonem alfa mieścił się w zakresie 4-12 tygodni w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną.

c. W tych dwóch badaniach wszyscy pacjenci nie mieli marskości wątroby.

Tabela 22: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 3

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleżeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	56% (102/183)
		Bez marskości wątroby	61% (89/145)
		Marskość wątroby	34% (13/38)
Nietolerujący, niekwalifikujący się lub niechętni leczeniu interferonem (POSITRON)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	61% (60/98)
		Bez marskości wątroby	68% (57/84)
		Marskość wątroby	21% (3/14)
Uprzednio leżeni (FUSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	30% (19/64)
		Bez marskości wątroby	37% (14/38)
		Marskość wątroby	19% (5/26)
Uprzednio leżeni (FUSION)	SOF+RBV 16 tygodni	Łącznie	62% (39/63)
		Bez marskości wątroby	63% (25/40)
		Marskość wątroby	61% (14/23)
Uprzednio nieleżeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie	93% (98/105)
		Bez marskości wątroby	94% (86/92)
		Marskość wątroby	92% (12/13)
Uprzednio leżeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie	77% (112/145)
		Bez marskości wątroby	85% (85/100)
		Marskość wątroby	60% (27/45)
Uprzednio nieleżeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	67% (28/42)
		Bez marskości wątroby	67% (24/36)
		Marskość wątroby	67% (4/6)
Uprzednio leżeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie ^a	92% (12/13)
		Bez marskości wątroby ^a	100% (8/8)
		Marskość wątroby ^a	80% (4/5)
Uprzednio nieleżeni (ELECTRON ^b i PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie ^c	97% (38/39)
Uprzednio leżeni (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	83% (20/24)
		Bez marskości wątroby	83% (10/12)
		Marskość wątroby	83% (10/12)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

a. Dane te są wstępne.

b. Są to badania rozpoznawcze lub II fazy. Wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ liczby osób są małe, a na odsetki SVR może mieć wpływ dobór pacjentów. W badaniu ELECTRON (N = 11) czas trwania leczenia peginterferonem alfa mieścił się w zakresie 4-12 tygodni w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną.

c. W tych dwóch badaniach wszyscy pacjenci nie mieli marskości wątroby.

Tabela 23: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 4, 5 i 6

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	97% (34/35)
		Bez marskości wątroby	100% (33/33)
		Marskość wątroby	50% (1/2)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Badanie 0154 było badaniem klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 24-tygodniowego leczenia sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną u 20 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy, zakażonych HCV z genotypem 1 lub 3. Po zakończeniu leczenia sofosbuwirem w dawce 200 mg lub 400 mg w skojarzeniu z rybawiryną odsetek SVR12 u pacjentów z ESRD wyniósł odpowiednio 40% oraz 60%. W ramach badania 0154 oceniano również bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 12-tygodniowego leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem u 18 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagających dializy, zakażonych HCV z genotypem 1. Na początku leczenia dwóch pacjentów miało marskość wątroby, a średni eGFR wynosił 24,9 ml/min (zakres: 9,0–39,6). SVR12 została osiągnięta u 100% (18/18) pacjentów leczonych ledipaswirem/sofosbuwirem.

Badanie 4063 było badaniem klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby oceniającym podawanie sofosbuwiru w ustalonej dawce w skojarzeniu z ledipaswirem u 95 pacjentów zakażonych HCV i z ESRD wymagającym dializy. Odsetek SVR dla grup leczonych ledipaswirem/sofosbuwirem przez 8, 12 i 24 tygodnie wyniósł odpowiednio 93% (42/45), 100% (31/31) oraz 79% (15/19). Spośród siedmiu pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, u żadnego nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne ani nawrót.

Badanie 4062 było badaniem klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby oceniającym podawanie sofosbuwiru w ustalonej dawce w skojarzeniu z welpataswirem u 59 pacjentów zakażonych HCV z ESRD wymagającym dializy. Odsetek SVR wyniósł 95% (56/59); spośród trzech pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, u jednego pacjenta po zakończeniu leczenia sofosbuwirem i welpataswirem nastąpił nawrót.

Dzieci i młodzież

Skuteczność sofosbuwiru u pacjentów zakażonych HCV w wieku 3 lat i starszych była poddana ocenie w otwartym badaniu klinicznym II fazy, w którym udział wzięło 106 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 2 (n = 31) lub genotypu 3 (n = 75). Pacjenci zakażeni HCV genotypu 2 i 3 byli leczeni w badaniu sofosbuwirem i rybawiryną odpowiednio przez 12 lub 24 tygodnie.

Pacjenci w wieku od 12 do <18 lat:

Skuteczność sofosbuwiru poddano ocenie u 52 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 2 (n = 13) lub genotypu 3 (n = 39). Mediana wieku wynosiła 15 lat (zakres: od 12 do 17 lat); 40% pacjentów było płci żeńskiej, 90% pacjentów było rasy białej, 4% rasy czarnej, 2% stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego i 4% stanowili pacjenci pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średnia masa ciała wynosiła 60,4 kg (zakres: od 29,6 do 75,6 kg); 17% pacjentów było uprzednio leczonych; u 65% pacjentów miano RNA HCV na początku leczenia było większe lub równe 800000 j.m./ml; w badaniu nie brali udziału pacjenci z rozpoznąną marskością wątroby. U większości pacjentów (69%) doszło do zakażenia wertykalnego.

Całkowity odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SVR12 wyniósł 98% (100% [13/13] pacjentów z genotypem 2 i 97% [38/39] pacjentów z genotypem 3). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego ani nawrotu podczas leczenia; jeden pacjent zakażony HCV genotypu 3 osiągnął SVR4, ale nie zgłosił się na wizytę SVR12.

Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat:

Skuteczność sofosbuwiru poddano ocenie u 41 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 2 (n = 13) lub genotypu 3 (n = 28). Mediana wieku wynosiła 9 lat (zakres: od 6 do 11 lat); 73% pacjentów było płci żeńskiej, 71% pacjentów było rasy białej, 20% stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego i 15% stanowili pacjenci pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średnia masa ciała wynosiła 33,7 kg (zakres: od 15,1 do 80,0 kg); 98% pacjentów nie było uprzednio leczonych; u 46% pacjentów miano RNA HCV na początku leczenia było większe lub równe 800000 j.m./ml; w badaniu nie brali udziału pacjenci z rozpoznaną marskością wątroby. U większości pacjentów (98%) doszło do zakażenia wertykalnego.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SVR12 wynosił 100% (100% [13/13] pacjentów z genotypem 2 i 100% [28/28] pacjentów z genotypem 3). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego ani nawrotu podczas leczenia.

Pacjenci w wieku od 3 do <6 lat:

Skuteczność sofosbuwiru poddano ocenie u 13 pacjentów w wieku od 3 do <6 lat z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 2 (n = 5) lub genotypu 3 (n = 8). Mediana wieku wynosiła 4 lata (zakres: od 3 do 5 lat); 77% pacjentów było płci żeńskiej, 69% pacjentów było rasy białej, 8% rasy czarnej, 8% stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego i 8% stanowili pacjenci pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średnia masa ciała wynosiła 16,8 kg (zakres: od 13,0 do 19,2 kg); 100% pacjentów nie było uprzednio leczonych; u 23% pacjentów miano RNA HCV na początku leczenia było większe lub równe 800000 j.m./ml; w badaniu nie brali udziału pacjenci z rozpoznaną marskością wątroby. U większości pacjentów (85%) doszło do zakażenia wertykalnego.

Całkowity odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SVR12 wynosił 92% (80% [4/5] u pacjentów z genotypem 2 i 100% [8/8] u pacjentów z genotypem 3). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego ani nawrotu podczas leczenia; jeden pacjent zakażony HCV genotypu 2 przedwcześnie zakończył przyjmowanie leku badanego po trzech dniach leczenia z powodu nietypowego smaku leku i nie zgłosił się na wizytę w tygodniu 12 po zakończeniu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydom, który jest w znacznym stopniu metabolizowany. Aktywny metabolit tworzy się w hepatocytach i nie obserwuje się jego występowania w osoczu. Główny (>90%) metabolit – GS-331007, jest nieaktywny. Tworzy się szlakami sekwencyjnymi i równoległymi do tworzenia aktywnego metabolitu.

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne sofosbuwiru i głównego, krążącego we krwi metabolitu GS-331007 oceniano u zdrowych osób dorosłych i u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Po podaniu doustnym sofosbuwir był wchłaniany szybko, a maksymalne stężenie w osoczu było obserwowane ~0,5-2 godzin po podaniu dawki, niezależnie od wielkości dawki. Maksymalne stężenie GS-331007 w osoczu było obserwowane między 2 do 4 godzin po podaniu dawki. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 do 6 (n = 986) AUC₀₋₂₄ w stanie stacjonarnym dla sofosbuwiru i GS-331007 wynosiło odpowiednio 1 010 ng•h/ml i 7 200 ng•h/ml. W porównaniu do osób zdrowych (n = 284), AUC₀₋₂₄ dla sofosbuwiru i GS-331007 były odpowiednio o 57% większe i 39% mniejsze u pacjentów zakażonych HCV.

Wpływ pożywienia

W przypadku przyjmowania na czczo, podanie dawki pojedynczej sofosbuwiru ze standaryzowanym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów spowolniło szybkość wchłaniania sofosbuwiru. Stopień wchłaniania sofosbuwiru zwiększył się około 1,8-krotnie, z małym wpływem na stężenie maksymalne. Narażenie na GS-331007 nie było zmienione w obecności posiłku o dużej zawartości tłuszczów.

Dystrybucja

Sofosbuwir nie jest substratem transporterów wychwyty wątrobowego, polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP) 1B1 lub 1B3 ani transportera kationów organicznych (OCT) 1. GS-331007 nie jest substratem transporterów nerkowych, w tym transportera anionów organicznych (OAT) 1 lub 3, OCT 2, MRP2, P-gp, BCRP lub MATE1 w czasie gdy podlega czynnemu wydzielaniu kanalikowemu. Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami transporterów leku P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ani OCT1. GS-331007 nie jest inhibitorem OAT1, OCT2 ani MATE1.

Sofosbuwir wiąże się w około 85% z białkami osocza ludzkiego (dane *ex vivo*), a wiązanie jest niezależne od stężenia leku w zakresie od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Wiązanie GS-331007 z białkami było minimalne w osoczu ludzkim. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru znakowanego ¹⁴C u osób zdrowych stosunek radioaktywności ¹⁴C w krwi do osocza wynosił około 0,7.

Metabolizm

Sofosbuwir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do farmakologicznie czynnej postaci trifosforanu analogu nukleozydu GS-461203. Aktywacyjny szlak metaboliczny obejmuje sekwencyjną hydrolizę reszty karboksyloestrowej katalizowaną przez ludzką katepsynę A (CatA) lub karboksyloesterazę 1 (CES1) i rozpad fosforamidazowy przez białko triady histydynowej wiążące nukleotydy 1 (HINT1), a następnie fosforylację przez szlak biosyntezy nukleotydów pirymidynowych. Defosforylacja prowadzi do utworzenia metabolitu nukleozydowego GS-331007, którego nie można skutecznie poddać ponownej fosforylacji i który nie wykazuje aktywności przeciw HCV *in vitro*. Sofosbuwir i GS-331007 nie są substratami ani inhibitorami enzymów UGT1A1 ani CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sofosbuwiru znakowanego ¹⁴C, sofosbuwir i GS-331007 stanowiły odpowiednio około 4% i >90% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne (suma AUC skorygowanego według masy cząsteczkowej dla sofosbuwiru i jego metabolitów).

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sofosbuwiru znakowanego ¹⁴C, średni całkowity odzysk dawki był większy niż 92%, z czego około 80%, 14% i 2,5% było odzyskane odpowiednio w moczu, kale i wydychanym powietrzu. Większość dawki sofosbuwiru odzyskanej w moczu stanowił GS-331007 (78%), podczas gdy 3,5% było odzyskane w postaci sofosbuwiru. Dane te wskazują, że klirens nerkowy jest głównym szlakiem eliminacji GS-331007 z dużą częścią aktywnie wydalaną. Mediana końcowych okresów półtrwania sofosbuwiru i GS-331007 wynosiła odpowiednio 0,4 i 27 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Liniowość dawki sofosbuwiru i jego głównego metabolitu GS-331007 była oceniana u osób zdrowych na czczo. AUC dla sofosbuwiru i GS-331007 są prawie proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 200 mg do 400 mg.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów

Płeć i rasa

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce sofosbuwiru i GS-331007 ze względu na płeć lub rasę.

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki w populacji pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że w analizowanym zakresie wieku (od 19 do 75 lat) wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na narażenie na sofosbuwir i GS-331007. Badania kliniczne sofosbuwiru obejmowały 65 pacjentów w wieku 65 lat

i starszych. Odsetki odpowiedzi obserwowane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat były podobne do tych u pacjentów młodszych we wszystkich grupach terapeutycznych.

Zaburzenia czynności nerek

W tabeli 24 przedstawiono streszczenie wpływu różnych stopni zaburzenia czynności nerek (ang. *Renal Impairment*, RI) na ekspozycję na sofosbuwir i GS-331007 w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek, zgodnie z opisem poniżej.

Tabela 24: Wpływ różnych stopni zaburzenia czynności nerek na ekspozycję (AUC) na sofosbuwir i GS-331007 w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek

	Uczestnicy z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV				Uczestnicy zakażeni HCV		
	Łagodne RI (eGFR ≥ 50 oraz < 80 ml/min/1,73 m ²)	Umiarkowane RI (eGFR ≥ 30 oraz < 50 ml/min/1,73 m ²)	Ciężkie RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD wymagający dializy		Ciężkie RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD wymagający dializy
				Dawka podana 1 godz. przed dializą	Dawka podana 1 godz. po dializie		
Sofosbuwir	1,6-krotnie ↑	2,1-krotnie ↑	2,7-krotnie ↑	1,3-krotnie ↑	1,6-krotnie ↑	~2-krotnie ↑	1,9-krotnie ↑
GS-331007	1,6-krotnie ↑	1,9-krotnie ↑	5,5-krotnie ↑	≥ 10 -krotnie ↑	≥ 20 -krotnie ↑	~7-krotnie ↑	21-krotnie ↑

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano u pacjentów dorosłych z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV, z łagodnymi (eGFR ≥ 50 i < 80 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i u pacjentów z ESRD wymagających hemodializy po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru w porównaniu z pacjentami dorosłymi z prawidłową czynnością nerek (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym 53%. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru 4-godzinna hemodializa usuwała 18% podanej dawki sofosbuwiru.

U pacjentów dorosłych zakażonych HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczonych sofosbuwirem w dawce 200 mg z rybawiryną (n = 10) lub leczonych sofosbuwirem w dawce 400 mg z rybawiryną (n = 10) przez 24 tygodnie lub ledipaswirem/sofosbuwirem 90/400 mg (n = 18) przez 12 tygodni farmakokinetyka sofosbuwiru oraz GS-331007 pokrywała się z farmakokinetyką obserwowaną u pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ujemnym wynikiem oznaczenia HCV.

Farmakokinetykę sofosbuwiru oraz GS-331007 badano u pacjentów dorosłych zakażonych HCV z ESRD wymagającym dializy, leczonych ledipaswirem/sofosbuwirem (n = 94) przez 8, 12 lub 24 tygodnie lub sofosbuwirem/welpataswirem (n = 59) przez 12 tygodni i w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń czynności nerek w badaniach fazy II/III ledipaswiru/sofosbuwiru oraz sofosbuwiru/welpataswiru (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano po 7-dniowym podawaniu dawki 400 mg sofosbuwiru u pacjentów dorosłych zakażonych HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C według klasyfikacji CPT). U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, AUC₀₋₂₄ dla sofosbuwiru było odpowiednio o 126% i 143% większe w przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby, podczas gdy AUC₀₋₂₄ dla GS-331007 było odpowiednio o 18% i 9% większe. Analiza farmakokinetyki populacji u pacjentów dorosłych z zakażeniem HCV wykazała, że marskość wątroby nie miała istotnego klinicznie wpływu na narażenie na sofosbuwir i GS-331007. Nie ma zaleceń odnośnie dostosowania dawki sofosbuwiru u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Narażenia na sofosbuwir i GS-331007 u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych były podobne do narażenia u dorosłych z badań II/III fazy po podaniu sofosbuwiru. Nie określono farmakokinetyki sofosbuwiru i GS-331007 u dzieci i młodzieży w wieku <3 lat (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wykazano, że skuteczność pod względem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, jest zależna od narażenia na sofosbuwir i GS-331007. Jednak nie potwierdzono, aby którakolwiek z tych substancji była ogólnym markerem zastępczym skuteczności (SVR12) po podaniu dawki terapeutycznej 400 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych po podaniu dawki wielokrotnej szczurom i psom, duże dawki diastereomerycznej mieszaniny 1:1 powodowały działania niepożądane ze strony wątroby (psy) i serca (szczury) oraz reakcje żołądkowo-jelitowe (psy). Nie było możliwe oznaczenie narażenia na sofosbuwir w badaniach na gryzoniach, prawdopodobnie z powodu dużej aktywności esterazy. Jednak narażenie na główny metabolit GS-331007 po podaniu dawki powodującej działania niepożądane było 29-krotnie (szczury) i 123-krotnie (psy) większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuwiru. W badaniach toksyczności przewlekłej nie zaobserwowano zmian w wątrobie ani sercu przy narażeniu 9-krotnie (szczury) i 27-krotnie (psy) większym niż narażenie kliniczne.

Sofosbuwir nie był genotoksyczny w szeregu testów *in vitro* lub *in vivo*, w tym w testach mutagenności bakteryjnej, aberracji chromosomowej przy użyciu limfocytów z ludzkiej krwi obwodowej i testach mikrojądrowych *in vivo* u myszy.

Badania nad rakotwórczością u myszy i szczurów nie wskazują na potencjał rakotwórczy sofosbuwiru podawanego w dawkach do 600 mg/kg/dobę u myszy i 750 mg/kg/dobę u szczurów. Narażenie na GS-331007 w tych badaniach było do 30-krotnie (myszy) i 15-krotnie (szczury) większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuwiru.

Sofosbuwir nie miał wpływu na żywotność zarodków i płodów ani na płodność u szczurów i nie miał działania teratogennego w badaniach rozwoju szczurów i królików. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych z zachowaniem, reprodukcją ani rozwojem potomstwa u szczurów. W badaniach na królikach narażenie na sofosbuwir było 9-krotnie większe niż oczekiwane narażenie kliniczne. W badaniach na szczurach nie było możliwe oznaczenie narażenia na sofosbuwir, ale marginesy narażenia w oparciu o główny metabolit u ludzi były od 8- do 28-krotnie większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuwiru.

Pochodne sofosbuwiru były transportowane przez łożysko u ciężarnych szczurów i do mleka karmiących szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

6 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki Sovaldi 400 mg są dostarczane w butelkach z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierających 28 tabletek powlekanych z osuszającym żelem krzemionkowym i spiralą poliestrową.

Tabletki Sovaldi 200 mg są dostarczane w butelkach z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i spiralą poliestrową, zawierających 28 tabletek powlekanych.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- pudełka tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanyymi
- oraz tylko dla tabletek 400 mg, pudełka tekturowe zawierające 84 (3 butelki po 28 tabletek) tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 września 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sovaldi 150 mg granulat powlekany, w saszetce
Sovaldi 200 mg granulat powlekany, w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sovaldi 150 mg granulat powlekany, w saszetce

Każda saszetka zawiera 150 mg sofosbuwiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda saszetka 150 mg zawiera 173 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Sovaldi 200 mg granulat powlekany, w saszetce

Każda saszetka zawiera 200 mg sofosbuwiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda saszetka 200 mg zawiera 231 mg laktozy (w postaci jednowodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat powlekany, w saszetce.

Biały lub prawie biały granulat powlekany, w saszetce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Sovaldi w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych i u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Swoista dla genotypu aktywność przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV), patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem Sovaldi powinna być rozpoczęta i kontrolowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z pWZW C.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Sovaldi u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych jest zależna od masy ciała (jak podano w tabeli 2). Produkt Sovaldi należy przyjmować z pożywieniem (patrz punkt 5.2).

Produkt Sovaldi należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sovaldi w monoterapii (patrz punkt 5.1). Należy zapoznać się

również z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi. Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi podano w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Populacja pacjentów*	Leczenie	Czas trwania
Dorośli pacjenci z pWZW C genotypu 1, 4, 5 lub 6	Sovaldi + rybawiryna ^c + peginterferon alfa	12 tygodni ^{a, b}
	Sovaldi + rybawiryna ^c Do stosowania tylko u pacjentów niekwalifikujących się lub nietolerujących peginterferonu alfa (patrz punkt 4.4).	24 tygodnie
Pacjenci dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starsi z pWZW C genotypu 2	Sovaldi ^d + rybawiryna ^{c, e}	12 tygodni ^b
Pacjenci dorośli z pWZW C genotypu 3	Sovaldi + rybawiryna ^c + peginterferon alfa	12 tygodni ^b
	Sovaldi + rybawiryna ^c	24 tygodnie
Dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starsi z pWZW C genotypu 3	Sovaldi ^d + rybawiryna ^c	24 tygodnie
Pacjenci dorośli z pWZW C oczekujący na przeszczepienie wątroby	Sovaldi + rybawiryna ^c	Do przeszczepienia wątroby ^f

* W tym pacjenci z równoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

- U uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 brak jest danych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Sovaldi, rybawiryną i peginterferonem alfa (patrz punkt 4.4).
- Należy rozważyć ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia powyżej 12 tygodni i aż do 24 tygodni, zwłaszcza w przypadku tych podgrup, w których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp IL28B inny niż CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną).
- Dorośli: dawka rybawiryny ustalana w zależności od masy ciała (<75 kg = 1000 mg i ≥75 kg = 1200 mg) i podawana doustnie z pożywieniem w dwóch dawkach podzielonych. Dzieci i młodzież: zalecenia dotyczące schematu dawkowania rybawiryny przedstawiono w tabeli 3 poniżej.
- Zalecenia dotyczące schematu dawkowania -produktu Sovaldi w zależności od masy ciała u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych przedstawiono w tabeli 2.
- Zalecenia dotyczące schematu dawkowania rybawiryny w zależności od masy ciała u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych przedstawiono w tabeli 3.
- Patrz Szczególne grupy pacjentów – Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby poniżej.

Tabela 2: Dawkowanie granulatu doustnego produktu Sovaldi* u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych

Masa ciała w kg	Dawkowanie granulatu doustnego produktu Sovaldi	Dobowa dawka sofosbuwiru
≥35	dwie saszetki granulatu 200 mg raz na dobę	400 mg/dobę
od 17 do <35	jedna saszetka granulatu 200 mg raz na dobę	200 mg/dobę
<17	jedna saszetka granulatu 150 mg raz na dobę	150 mg/dobę

* Produkt Sovaldi jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych do stosowania u dzieci i młodzieży z p WZW C w wieku 3 lat i starszych (patrz punkt 5.1). Proszę zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu Sovaldi 200 mg lub 400 mg tabletki.

U dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych zaleca się następujące dawkowanie rybawiryny w dwóch dawkach podzielonych na dobę, z pożywieniem:

Tabela 3: Wskazówki dotyczące dawkowania rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z produktem Sovaldi u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych zakażonych HCV

Masa ciała w kg	Dobowa dawka rybawiryny*
<47	15 mg/kg mc./dobę
47-49	600 mg/dobę
50-65	800 mg/dobę
66-80	1000 mg/dobę
>81	1200 mg/dobę

* Dobowa dawka rybawiryny zależy od masy ciała i jest podawana doustnie z pożywieniem w dwóch dawkach podzielonych.

Równoczesne podawanie z innymi lekami przeciwwirusowymi działającymi bezpośrednio na HCV, patrz punkt 4.4.

Modyfikacja dawki u dorosłych

Nie zaleca się zmniejszenia dawki produktu leczniczego Sovaldi.

Jeśli sofosbuvir jest stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z tym produktem leczniczym, należy zmniejszyć dawkę peginterferonu alfa lub przerwać jego podawanie. Dodatkowe informacje dotyczące sposobu zmniejszenia dawki i (lub) przerwania podawania peginterferonu alfa, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego peginterferonu alfa.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z rybawiryną, należy zmodyfikować dawkę rybawiryny lub w stosownych przypadkach przerwać jej podawanie aż do ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia jego nasilenia. W tabeli 4 przedstawiono wytyczne dotyczące modyfikacji dawki i przerwania podawania na podstawie stężenia hemoglobiny i stanu kardiologicznego pacjenta.

Tabela 4: Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki rybawiryny podczas równoczesnego podawania z produktem Sovaldi u dorosłych

Wartości laboratoryjne	Należy zmniejszyć dawkę rybawiryny do 600 mg/dobę, jeśli:	Należy przerwać podawanie rybawiryny, jeśli:
Stężenie hemoglobiny u pacjentów bez choroby serca	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Stężenie hemoglobiny u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie	zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w czasie dowolnego 4-tygodniowego okresu leczenia	<12 g/dl pomimo 4 tygodni leczenia zmniejszoną dawką

Po zaprzestaniu stosowania rybawiryny z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub objawów klinicznych możliwe jest podjęcie próby ponownego rozpoczęcia stosowania rybawiryny w dawce 600 mg na dobę i następnie zwiększenie dawki do 800 mg na dobę. Jednak nie jest zalecane zwiększenie dawki rybawiryny do dawki początkowej (1000 mg do 1200 mg na dobę).

Modyfikacja dawki u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych

Nie zaleca się zmniejszenia dawki produktu leczniczego Sovaldi.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z rybawiryną, należy zmodyfikować dawkę rybawiryny lub w stosownych przypadkach przerwać jej podawanie aż do ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia jego nasilenia. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania lub przerwania podawania rybawiryny.

Przerwanie podawania

Jeśli podawanie innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi jest przerwane trwale, należy przerwać również podawanie produktu Sovaldi (patrz punkt 4.4).

Wymioty i pominięcie dawki

Należy poinformować pacjentów, że jeśli w ciągu 2 godzin od podania dawki wystąpią wymioty, należy przyjąć dodatkową dawkę. Jeśli wymioty wystąpią później niż 2 godziny od podania dawki, nie jest konieczne przyjęcie kolejnej dawki. Zalecenia te są oparte na kinetyce wchłaniania sofosbuwiru i GS-331007 wskazującej, że większość dawki jest wchłaniana w ciągu 2 godzin od jej podania.

Należy poinformować pacjentów, że jeśli pominieli dawkę, a nie minęło jeszcze 18 godzin od normalnego czasu przyjmowania, powinni przyjąć dawkę jak najszybciej, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Należy poinformować pacjentów, że jeśli minęło więcej niż 18 godzin, powinni odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Należy poinformować pacjentów, aby nie przyjmowali podwójnej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sovaldi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) oraz w krańcowym stadium choroby nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD) wymagających hemodializy. Produkt Sovaldi można stosować u tych pacjentów bez konieczności dostosowywania dawki, gdy żadne inne odpowiednie opcje leczenia nie są dostępne (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sovaldi u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A, B lub C według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a [CPT]) (patrz punkt 5.2). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Sovaldi u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby.

Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby

Czas podawania produktu Sovaldi u pacjentów oczekujących na przeszczepienie wątroby powinien być określony na podstawie oceny potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 5.1).

Pacjenci dorośli po przeszczepieniu wątroby

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby zaleca się stosowanie produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną przez 24 tygodnie. U dorosłych zaleca się dawkę początkową rybawiryny 400 mg, podawaną doustnie w dwóch dawkach podzielonych, z pożywieniem. Jeśli dawka początkowa rybawiryny jest dobrze tolerowana, dawkę można stopniowo zwiększać do maksymalnie 1000-1200 mg na dobę (1000 mg dla pacjentów o masie ciała <75 kg i 1200 mg dla pacjentów o masie ciała ≥75 kg). Jeśli dawka początkowa rybawiryny nie jest dobrze tolerowana, dawkę należy zmniejszyć według wskazań klinicznych na podstawie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 5.1).

Dzieci w wieku <3 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Sovaldi u dzieci w wieku <3 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Sovaldi należy przyjąć krótko przed posiłkiem, krótko po posiłku lub razem z posiłkiem.

Aby ułatwić połknięcie granulatu doustnego produktu Sovaldi, można przyjąć go z pożywieniem lub wodą jak przedstawiono poniżej. Produkt Sovaldi można również połknąć bez przyjmowania pożywienia lub popijania wodą.

Przyjmowanie granulatu produktu Sovaldi z pożywieniem dla ułatwienia połknięcia

Należy poinstruować pacjentów, aby w celu przyjęcia granulatu z pożywieniem dla ułatwienia połknięcia granulatu, posypali nim jedną lub więcej łyżek niekwaśnego, miękkiego pożywienia o temperaturze pokojowej lub niższej niż pokojowa. Należy poinstruować pacjentów, aby przyjęli granulat produktu Sovaldi w ciągu 30 minut od delikatnego wymieszania go z pożywieniem i połknęli całą zawartość bez żucia, aby uniknąć odczucia gorzkiego smaku. Do niekwaśnych pokarmów należą, m.in. syrop czekoladowy, puree ziemniaczane i lody.

Przyjmowanie granulatu produktu Sovaldi z wodą dla ułatwienia połknięcia

Należy poinstruować pacjentów, aby w celu przyjęcia granulatu z wodą, umieścili go bezpośrednio w jamie ustnej, a następnie połknęli, popijając wodą.

Przyjmowanie granulatu produktu Sovaldi bez pożywienia lub popijania wodą.

Należy poinstruować pacjentów, aby w celu przyjęcia granulatu bez pożywienia ani wody, umieścili go bezpośrednio w jamie ustnej, a następnie połknęli. Pacjentów należy poinformować, aby połkali całą zawartość bez żucia (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkty lecznicze, będące silnymi induktorami glikoproteiny P (P-gp) w jelitach (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna oraz ziele dziurawca zwyczajnego). Równoczesne podawanie spowoduje znaczne zmniejszenie stężenia sofosbuwiru w osoczu i może prowadzić do utraty skuteczności produktu Sovaldi (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Produkt Sovaldi nie jest zalecany do podawania w monoterapii i należy go przepisywać w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. Jeśli podawanie innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Sovaldi jest przerwane trwale, należy przerwać również podawanie produktu Sovaldi (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Sovaldi należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego przepisanych do równoczesnego stosowania produktów leczniczych.

Ciężka bradykardia i blok serca

Podczas stosowania schematów zawierających sofosbuwir jednocześnie z amiodaronem zaobserwowano zagrażające życiu przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca. Bradykardia występowała zwykle w ciągu kilku godzin do dni, ale obserwowano także przypadki, w których ten czas był dłuższy, najczęściej do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia HCV.

Amiodaron należy podawać pacjentom przyjmującym produkt Sovaldi wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwaritmicznych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.

Jeśli jednoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, zaleca się monitorowanie czynności serca pacjentów w warunkach szpitalnych przez pierwsze 48 godzin od rozpoczęcia jednoczesnego podawania; a następnie częstość pracy serca powinna być monitorowana w warunkach ambulatoryjnych lub samodzielnie przez pacjenta, codziennie przez co najmniej pierwsze 2 tygodnie leczenia.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu należy również monitorować czynność serca w sposób opisany powyżej u pacjentów, którzy przerwali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć przyjmowanie produktu Sovaldi.

Należy powiadomić wszystkich pacjentów przyjmujących równocześnie lub niedawno amiodaron o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

Równoczesne zakażenie HCV i HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B)

W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim lub po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe w kierunku HBV. Pacjenci z równocześnie występującym zakażeniem HBV i HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Upřednio leczeni pacjenci z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6

Produktu Sovaldi nie badano w badaniu III fazy u upřednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6. Z tego powodu nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia w tej populacji (patrz również punkty 4.2 i 5.1).

Należy rozważyć leczenie tych pacjentów i ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia sofosbuwirem, peginterferonem alfa i rybawiryną powyżej 12 tygodni i aż do 24 tygodni, zwłaszcza w przypadku tych podgrup, u których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapie oparte na interferonie (zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp IL28B inny niż CC).

Leczenie pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 5 lub 6

Dane kliniczne wspierające stosowanie produktu Sovaldi u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 5 i 6 są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

Leczenie bez interferonu zakażenia HCV genotypu 1, 4, 5 i 6

W badaniach III fazy nie badano schematów leczenia produktem Sovaldi niezawierających interferonu u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6 (patrz punkt 5.1). Nie ustalono optymalnego schematu i czasu trwania leczenia. Takie schematy należy stosować tylko u pacjentów nietolerujących lub niekwalifikujących się do leczenia interferonem i wymagających niezwłocznie leczenia.

Równoczesne podawanie z innymi lekami przeciwwirusowymi działającymi bezpośrednio na HCV

Produkt Sovaldi należy podawać równocześnie z innymi przeciwwirusowymi produktami leczniczymi o bezpośrednim działaniu, jeśli na podstawie dostępnych danych można uznać, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Brak jest danych wspierających równoczesne podawanie produktu Sovaldi i telaprewiru lub boceprewiru. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Ciąża i równoczesne stosowanie z rybawiryną

W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną, kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres po leczeniu zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

Stosowanie z umiarkowanymi induktorami P-gp

Produkty lecznicze, będące umiarkowanymi induktorami P-gp w jelitach (np. modafinil, okskarbazepina i ryfapentyna), mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Sovaldi (patrz punkt 4.5).

Stosowanie u pacjentów z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim (ang. *direct-acting antiviral*, DAA), może nastąpić poprawa regulacji stężenia glukozy, mogąca prowadzić do objawowej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą rozpoczynających leczenie lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim (DAA) należy ściśle kontrolować stężenie glukozy, zwłaszcza przez pierwsze 3 miesiące, a tok leczenia cukrzycy należy w razie konieczności modyfikować. Lekarza prowadzącego leczenie cukrzycy należy poinformować, kiedy pacjent rozpoczyna leczenie lekiem przeciwwirusowym o działaniu bezpośrednim (DAA).

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Sovaldi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) oraz ESRD wymagającym hemodializy. Produkt Sovaldi można stosować u tych pacjentów bez konieczności dostosowywania dawki, gdy żadne inne odpowiednie opcje leczenia nie są dostępne (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2). W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną, u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) <50 ml/min należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny (patrz również punkt 5.2).

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydom. Po podaniu doustnym produktu Sovaldi, sofosbuwir jest szybko wchłaniany i podlega rozległemu metabolizmowi pierwszego przejścia wątrobowemu i jelitowemu. Wewnątrzkomórkowy hydrolityczny rozpad proleku katalizowany przez enzymy, w tym karboksyoesterazę 1, oraz sekwencyjne etapy fosforylacji katalizowane przez kinazy nukleotydowe, prowadzą do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu nukleozydu – urydyny. Główny, nieaktywny, krążący we krwi metabolit GS-331007, który stanowi więcej niż 90% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne, tworzy się szlakami sekwencyjnymi i równoległymi do tworzenia aktywnego metabolitu. Macierzysty sofosbuwir stanowi około 4% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne (patrz punkt 5.2). W badaniach klinicznych farmakologii monitorowano sofosbuwir i GS-331007 dla celów analizy farmakokinetycznej.

Sofosbuwir jest substratem transportera leku P-gp i białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), natomiast GS-331007 nim nie jest.

Produkty lecznicze będące silnymi induktorami P-gp w jelitach (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna oraz ziele dziurawca zwyczajnego) mogą znacznie zmniejszać stężenie

sofosbuwiru w osoczu prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi i tym samym ich stosowanie razem z produktem Sovaldi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Produkty lecznicze, będące umiarkowanymi induktorami P-gp w jelitach (np. modafinil, okskarbazepina i ryfapentyna), mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Sovaldi (patrz punkt 4.4). Równoczesne podawanie produktu Sovaldi z produktami leczniczymi hamującymi P-gp i (lub) BCRP może zwiększać stężenie sofosbuwiru w osoczu bez zwiększenia stężenia GS-331007 w osoczu, zatem produkt Sovaldi można podawać jednocześnie z inhibitorami P-gp i (lub) BCRP. Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami P-gp i BCRP i tym samym nie przewiduje się, że będą zwiększać narażenie na produkty lecznicze będące substratami tych transporterów.

W wewnątrzkomórkowym aktywacyjnym szlaku metabolicznym sofosbuwiru pośredniczy szlak hydrolazy o zasadniczo małym powinowactwie i dużej wydajności i szlak fosforylacji nukleotydów, na które wpływ równocześnie podawanych produktów leczniczych jest mało prawdopodobny (patrz punkt 5.2).

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Ponieważ czynność wątroby może się zmienić w trakcie leczenia produktem Sovaldi, zaleca się ściśle kontrolowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Wpływ leczenia DAA na leki metabolizowane w wątrobie

Zmiany czynności wątroby podczas leczenia DAA, związane z eliminacją zakażenia HCV, mogą wpływać na farmakokinetykę leków metabolizowanych w wątrobie (np. leków immunosupresyjnych, takich jak inhibitory kalcyneuryny).

Inne interakcje

Informacje o interakcjach produktu Sovaldi z potencjalnie równocześnie podawanymi produktami leczniczymi są podsumowane w tabeli 5 poniżej (gdzie 90% przedział ufności (CI) stosunku średnich geometrycznych wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (ang. *geometric least-squares mean*, GLSM) był w zakresie „↔”, większy „↑” lub mniejszy „↓” od wstępnie określonych granic równoważności). Tabela nie zawiera wszystkich interakcji.

Tabela 5: Interakcje między produktem Sovaldi i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
ANALEPTYKI		
Modafinil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007 (Indukcja P-gp)	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z modafinilem zmniejszy stężenie sofosbuwiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
LEKI PRZECIWARRYTMICZNE		
Amiodaron	Wpływ na stężenia amiodaronu i sofosbuwiru jest nieznan.	Równoczesne podawanie amiodaronu ze schematem zawierającym sofosbuwir może powodować wystąpienie ciężkiej objawowej bradykardii. Stosować wyłącznie w przypadku braku dostępności alternatywnych metod leczenia. Zaleca się dokładne kontrolowanie w przypadku podawania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z produktem Sovaldi (patrz punkty 4.4 i 4.8).
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Antagoniści witaminy K	Nie zbadano interakcji.	Zaleca się ściśle kontrolowanie wartości INR dla wszystkich antagonistów witaminy K. Powodem zalecenia są zmiany czynności wątroby w trakcie leczenia produktem Sovaldi.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007 (Indukcja P-gp)	Stosowanie produktu Sovaldi z fenobarbitalem i fenytoiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina	<i>Sofosbuwir</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (n.d.) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (n.d.) (Indukcja P-gp)	Stosowanie produktu Sovaldi z karbamazepiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Okskarbazepina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007 (Indukcja P-gp)	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z okskarbazepiną zmniejszy stężenie sofosbuwiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWPRĄTKOWE		
Ryfampicyna ^f (600 mg dawka pojedyncza)	<i>Sofosbuwir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (n.d.) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (n.d.) (Indukcja P-gp)	Stosowanie produktu Sovaldi z ryfampicyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
Ryfabutyna	<i>Sofosbuwir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (n.d.) GS 331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (n.d.) (Indukcja P-gp)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Sovaldi w przypadku równoczesnego stosowania ryfabutyny.
Ryfapentyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007 (Indukcja P-gp)	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Sovaldi z ryfapentyną zmniejszy stężenie sofosbuwiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
SUPLEMENTY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca zwyczajnego	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007 (Indukcja P-gp)	Stosowanie produktu Sovaldi z ziołem dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HCV: INHIBITORY PROTEAZY HCV		
Boceprewir (BOC) Telaprewir (TPV)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↑ Sofosbuwir (TPV) ↔ Sofosbuwir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV lub BOC)	Brak danych dotyczących interakcji lekowych dla równoczesnego podawania produktu Sovaldi z boceprewirem lub telaprewirem.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon ^f (Leczenie podtrzymujące metadonem [30 do 130 mg/dobę])	<i>R-metadon</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-metadon</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Sofosbuwir</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C _{min} (n.d.) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22) C _{min} (n.d.)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub metadonu w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i metadonu.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna ^c (600 mg dawka pojedyncza)	<p><i>Cyklosporyna</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Sofosbuwir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub cyklosporyny w momencie rozpoczęcia ich równoczesnego podawania. Później może być wymagane ściśle monitorowanie i ewentualne dostosowanie dawki cyklosporyny.
Takrolimus ^e (5 mg dawka pojedyncza)	<p><i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Sofosbuwir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub takrolimusu w momencie rozpoczęcia ich równoczesnego podawania. Później może być wymagane ściśle monitorowanie i ewentualne dostosowanie dawki takrolimusu.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY		
Efawirenz ^f (600 mg raz na dobę) ^d	<p><i>Efawirenz</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>Sofosbuwir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub efawirenz w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i efawirenz.
Emtrycytabina ^f (200 mg raz na dobę) ^d	<p><i>Emtrycytabina</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>Sofosbuwir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub emtrycytabiny w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i emtrycytabiny.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
Dizoproksyl tenofowiru ^f (245 mg raz na dobę) ^d	<p><i>Tenofowir</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>Sofosbuwir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub dizoproksylu tenofowiru w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i dizoproksylu tenofowiru.
Rylpiwiryna ^f (25 mg raz na dobę)	<p><i>Rylpiwiryna</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>Sofosbuwir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub rylpiwiryny w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i rylpiwiryny.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY PROTEAZY HIV		
Darunawir wzmocniony rytonawirem ^f (800/100 mg raz na dobę)	<p><i>Darunawir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuwir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub darunawiru (wzmocnionego rytonawirem) w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i darunawiru.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY INTEGRAZY		
Raltegrawir ^f (400 mg dwa razy na dobę)	<p><i>Raltegrawir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sofosbuwir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru lub raltegrawiru w przypadku równoczesnego stosowania sofosbuwiru i raltegrawiru.

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Sovaldi
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat/etynyloestradiol	<p><i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (n.d.)</p> <p><i>Etynyloestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (n.d.)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki norgestymatu/etynyloestradiolu w przypadku równoczesnego podawania sofosbuwiru i norgestymatu/etynyloestradiolu.

n.d. = niedostępne/nie dotyczy

- Średni stosunek (90% CI) farmakokinetyki równocześnie podawanego leku w przypadku podawania z sofosbuwirem/bez sofosbuwiru i średni stosunek sofosbuwiru i GS-331007 z jednocześnie podawanym lekiem/bez jednocześnie podawanego leku. Brak wpływu = 1,00
- Wszystkie badania interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników
- Porównanie oparte na kontroli historycznej
- Podawane w postaci produktu Atripla
- Granica biorównoważności 80%-125%
- Granica równoważności 70%-143%

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja mężczyzn i kobiet

W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną należy zachować nadzwyczajną ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek i u partnerek pacjentów. Istotne działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne wykazano u wszystkich gatunków zwierząt narażonych na rybawirynę (patrz punkt 4.4). Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres po zakończeniu leczenia zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania sofosbuwiru u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. U szczurów i królików nie obserwowano wpływu na rozwój płodu po podaniu największych badanych dawek. Jednak nie było możliwe całkowite oszacowanie marginesów narażenia uzyskiwanych dla sofosbuwiru u szczurów względem narażenia u ludzi po podaniu zalecanej dawki klinicznej (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikać stosowania produktu Sovaldi w okresie ciąży.

Jednak w przypadku równoczesnego podawania rybawiryny z sofosbuwirem zastosowanie mają przeciwwskazania dotyczące stosowania rybawiryny w okresie ciąży (patrz również Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sofosbuvir i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego produkt Sovaldi nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych uzyskanych u ludzi dotyczących działania produktu Sovaldi na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Sovaldi wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia sofosbuvirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszano zmęczenie i zaburzenia uwagi, zawroty głowy i niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dorosłych

Ocena działań niepożądanych jest oparta na danych zbiorczych z pięciu badań klinicznych III fazy (z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej).

Produkt Sovaldi badano w skojarzeniu z rybawiryną, z peginterferonem alfa lub bez peginterferonu alfa. W tym kontekście nie zidentyfikowano działań niepożądanych swoistych dla sofosbuviru. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi u pacjentów otrzymujących sofosbuvir i rybawirynę lub sofosbuvir, rybawirynę i peginterferon alfa, były: zmęczenie, ból głowy, nudności i bezsenność.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zidentyfikowano dla sofosbuviru w skojarzeniu z rybawiryną lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (tabela 6). Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 6: Działania niepożądane zidentyfikowane dla sofosbuviru w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną

Częstość występowania	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</i>		
Często	zapalenie jamy nosowo-gardłowej	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>		
Bardzo często	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi
Często	niedokrwistość	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>		
Bardzo często	zmniejszenie apetytu ^d	zmniejszenie apetytu
Często		zmniejszenie masy ciała

Częstość występowania	SOF^a + RBV^b	SOF + PEG^c + RBV
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>		
Bardzo często	bezsenność	bezsenność
Często	depresja	depresja, lęk, pobudzenie
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>		
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, ból głowy
Często	zaburzenia uwagi	migrena, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi
<i>Zaburzenia oka:</i>		
Często		niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>		
Bardzo często		duszność, kaszel
Często	duszność, duszność wysiłkowa, kaszel	duszność wysiłkowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>		
Bardzo często	nudności	biegunka, nudności, wymioty
Często	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, niestrawność	zaparcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>		
Bardzo często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>		
Bardzo często		wysypka, świąd
Często	łysienie, sucha skóra, świąd	łysienie, sucha skóra
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>		
Bardzo często		ból stawów, ból mięśni
Często	ból stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni	ból pleców, skurcze mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>		
Bardzo często	zmęczenie, drażliwość	dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka
Często	gorączka, astenia	ból w klatce piersiowej, astenia

a. SOF = sofosbuwir; b. RBV = rybawiryna; c. PEG = peginterferon alfa; d. Zmniejszenie apetytu zidentyfikowano jako działanie niepożądane w przypadku stosowania leku Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną w postaci roztworu doustnego u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do <12 lat

Opis wybranych działań niepożądanych

Arytmie serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca obserwowano, gdy schematy leczenia zawierające sofosbuwir stosowano w skojarzeniu z innym DAA (w tym daklataswirem, symeprewirem i ledipaswirem) i jednocześnie podawano amiodaron i (lub) inne produkty lecznicze zmniejszające częstość uderzeń serca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia skóry

Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona

Inne szczególne grupy pacjentów

Równoczesne zakażenie HIV i HCV

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u dorosłych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów tylko z zakażeniem samym HCV, leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy (patrz punkt 5.1).

Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u dorosłych pacjentów z zakażeniem HCV przed przeszczepieniem wątroby był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Sofosbuwir w ustalonej dawce w skojarzeniu z ledipaswirem podawano przez 12 tygodni 18 pacjentom z genotypem 1 CHC i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (badanie 0154). Bezpieczeństwo stosowania sofosbuwiru w ustalonej dawce w skojarzeniu z ledipaswirem lub welpataswirem badano u 154 pacjentów z ESRD wymagających dializy (badanie 4062 i badanie 4063). W tych warunkach ekspozycja na metabolit sofosbuwiru GS-331007 jest 20-krotnie większa, przekraczając stężenia, przy których obserwowano występowanie działań niepożądanych w badaniach przedklinicznych. W tym ograniczonym zestawie danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego odsetek zdarzeń niepożądanych oraz zgonów nie był wyraźnie wyższy, czego się spodziewano w przypadkach pacjentów z ESRD.

Pacjenci dorośli po przeszczepieniu wątroby

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy (patrz punkt 5.1). W badaniu 0126 zmniejszenie stężenia hemoglobiny w trakcie leczenia występowało bardzo często, przy czym u 32,5% (13/40 pacjentów) zmniejszenie stężenia hemoglobiny wyniosło <10 g/dl, w tym u jednego pacjenta osiągnęło <8,5 g/dl. Ośmiu pacjentów (20%) otrzymało epoetynę i (lub) produkt krwi. U 5 pacjentów (12,5%) odstawiono leki badane, zmodyfikowano lub przerwano ich podawanie z powodu działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Sovaldi u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych określono na podstawie danych pochodzących z otwartego badania klinicznego II fazy, w którym udział wzięło 106 pacjentów leczonych produktem Sovaldi i rybawiryną przez 12 tygodni (pacjenci z genotypem 2) oraz przez 24 tygodnie (pacjenci z genotypem 3). Nie zidentyfikowano działań niepożądanych swoistych dla produktu Sovaldi. Obserwowane działania niepożądane były ogólnie zgodne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych produktu Sovaldi oraz rybawiryny u dorosłych (patrz tabela 6). Zmniejszenie apetytu było bardzo często obserwowanym działaniem niepożądanym w przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną w postaci roztworu doustnego u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do <12 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Największą udokumentowaną dawką sofosbuwiru była pojedyncza dawka supratherapeutyczna 1 200 mg sofosbuwiru, podana 59 zdrowym osobom. W tym badaniu nie obserwowano żadnych nieprzewidywalnych działań przy takiej dawce, a częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych były podobne do tych zgłaszanych w grupie otrzymującej placebo i grupie otrzymującej 400 mg sofosbuwiru. Działanie większych dawek jest nieznanne.

Brak swoistego antidotum na przedawkowanie produktu Sovaldi. W przypadku przedawkowania konieczne jest kontrolowanie pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia. Leczenie przedawkowania produktu Sovaldi polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu funkcji życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Hemodializa może skutecznie usunąć główny, krążący we krwi metabolit GS-331007 (53% współczynnik ekstrakcji). 4-godzinna sesja hemodializy usuwała 18% podanej dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy; kod ATC: J05AP08

Mechanizm działania

Sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może być przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. W teście biochemicznym GS-461203 hamował aktywność polimerazy rekombinowanego NS5B z HCV genotypu 1b, 2a, 3a i 4a z 50% stężeniem hamującym (ang. *inhibitory concentration*, IC₅₀) w zakresie od 0,7 do 2,6 μM. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuwiru) nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani nie jest inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA.

Aktywność przeciwwirusowa

W testach z zastosowaniem replikonu HCV wartości stężenia skutecznego (EC₅₀) sofosbuwiru wobec replikonów pełnej długości genotypu 1a, 1b, 2a, 3a i 4a wynosiły odpowiednio: 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 i 0,04 μM oraz wartości EC₅₀ sofosbuwiru wobec chimerycznych replikonów 1b kodujących NS5B genotypu 2b, 5a lub 6a wynosiły od 0,014 do 0,015 μM. Średnie wartości ± SD EC₅₀ sofosbuwiru wobec chimerycznych replikonów kodujących sekwencje NS5B z izolatów klinicznych wynosiło 0,068 ± 0,024 μM dla genotypu 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 μM dla genotypu 1b (n = 29), 0,035 ± 0,018 μM dla genotypu 2 (n = 15) i 0,085 ± 0,034 μM dla genotypu 3a (n = 106). W tych testach aktywność przeciwwirusowa *in vitro* sofosbuwiru wobec mniej powszechnych genotypów 4, 5 i 6 była podobna do obserwowanej w przypadku genotypów 1, 2 i 3.

Obecność 40% surowicy ludzkiej nie miała wpływu na aktywność sofosbuwiru przeciw HCV.

Oporność

W hodowli komórkowej

Replikony HCV ze zmniejszoną wrażliwością na sofosbuwir były wybrane z hodowli komórkowej dla wielu genotypów, w tym 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Zmniejszona wrażliwość na sofosbuwir była powiązana z głównym podstawieniem S282T w NS5B we wszystkich badanych genotypach replikonu. Mutageneza ukierunkowana podstawienia S282T w replikonach 8 genotypów warunkowała 2- do 18-krotnie zmniejszoną wrażliwość na sofosbuwir i zmniejszyła zdolność replikacji wirusa o 89% do 99% w porównaniu z odpowiednim typem dzikim. W testach biochemicznych rekombinowana polimeraza NS5B z genotypów 1b, 2a, 3a i 4a z ekspresją podstawienia S282T wykazywała zmniejszoną wrażliwość na GS-461203 w porównaniu do odpowiednich typów dzikich.

W badaniach klinicznych – Dorośli

W zbiorczej analizie 991 pacjentów otrzymujących sofosbuwir w badaniach III fazy, 226 pacjentów zakwalifikowało się do analizy oporności z powodu niepowodzenia wirusologicznego lub wczesnego przerwania przyjmowania badanego leku i obecności miana RNA HCV >1000 j.m./ml. Sekwencje NS5B po punkcie początkowym były dostępne dla 225 z 226 pacjentów, z danymi z głębokiego sekwencjonowania (wartość graniczna testu 1%) od 221 z tych pacjentów. Podstawienia S282T związanego z opornością na sofosbuwir nie wykryto u żadnej z tych pacjentów metodą głębokiego sekwencjonowania lub sekwencjonowania populacyjnego. Podstawienie S282T w NS5B oznaczono u jednej osoby otrzymującej produkt Sovaldi w monoterapii w badaniu II fazy. U tej osoby znajdowało się <1% S282T HCV w punkcie początkowym i rozwinęło się S282T (>99%) 4 tygodnie po leczeniu, co prowadziło do 13,5-krotnej zmiany EC₅₀ sofosbuwiru i zmniejszonej zdolności

replikacji wirusa. Podstawienie S282T powróciło do typu dzikiego w ciągu następnych 8 tygodni i nie było już oznaczalne metodą głębokiego sekwencjonowania 12 tygodni po leczeniu.

W badaniach klinicznych III fazy w próbkach pobranych od wielu pacjentów zakażonych HCV genotypu 3 z nawrotem po leczeniu, wykryto dwa podstawienia NS5B, L159F i V321A. W izolatach od osób z takimi podstawieniami nie wykryto przesunięcia wrażliwości fenotypowej na sofosbuwir lub rybawiryne. Ponadto podstawienia S282R i L320F wykryto podczas leczenia metodą głębokiego sekwencjonowania u osób przed przeszczepieniem z częściową odpowiedzią na leczenie. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

Wpływ początkowych polimorfizmów HCV na wynik leczenia

Dorośli

Początkowe sekwencje NS5B uzyskano dla 1 292 pacjentów z badań III fazy metodą sekwencjonowania populacyjnego, a podstawienie S282T nie było wykryte u żadnej osoby z dostępną sekwencją początkową. W analizie oceniającej wpływ polimorfizmów początkowych na wynik leczenia nie zaobserwowano statystycznie znamiennej zależności między obecnością jakiegokolwiek wariantu NS5B HCV w punkcie początkowym i wynikiem leczenia.

Dzieci i młodzież

Obecność RAV NS5B nie miała wpływu na wynik leczenia; wszyscy pacjenci z RAV (ang. *Resistance-Associated Variants*, RAV) nukleozydowego inhibitora NS5B na wizycie początkowej osiągnęli SVR po leczeniu sofosbuwirem.

Oporność krzyżowa

Replikony HCV z ekspresją podstawienia S282T związanego z opornością na sofosbuwir były całkowicie wrażliwe na inne grupy leków przeciw HCV. Sofosbuwir zachował aktywność wobec podstawień L159F i L320F w NS5B związanych z opornością na inne inhibitory nukleozydów. Sofosbuwir był całkowicie aktywny wobec podstawień związanych z opornością na inne leki działające bezpośrednio na wirusy z różnymi mechanizmami działania, takie jak nienukleozydowe inhibitory NS5B, inhibitory proteazy NS3 i inhibitory NS5A.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność sofosbuwiru oceniano w pięciu badaniach III fazy z udziałem łącznie 1568 dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu od 1 do 6. Jedno badanie było przeprowadzane z udziałem uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 1, 4, 5 lub 6 w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a i rybawiryne, a pozostałe cztery badania były przeprowadzane z udziałem pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 2 lub 3 w skojarzeniu z rybawiryne, w tym jedno z udziałem uprzednio nieleczonych pacjentów, jedno z udziałem pacjentów nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem, jedno z udziałem pacjentów uprzednio leczonych schematem opartym na interferonie i jedno z udziałem wszystkich pacjentów niezależnie od uprzedniej historii leczenia lub możliwości leczenia interferonem. Pacjenci w tych badaniach mieli wyrównaną chorobę wątroby, w tym marskość wątroby. Sofosbuwir podawano w dawce 400 mg raz na dobę. Dawka rybawiryny wynosiła 1000-1200 mg na dobę w zależności od masy ciała, podawane w dwóch dawkach podzielonych, a dawka peginterferonu alfa 2a wynosiła 180 µg na tydzień, jeśli właściwe. Czas trwania leczenia był stały we wszystkich badaniach i nie zależał od miana RNA HCV poszczególnych pacjentów (algorytm oparty o brak odpowiedzi).

Wartości RNA HCV w osoczu były mierzone podczas badań klinicznych testem COBAS TaqMan HCV (wersja 2.0) do stosowania z High Pure System. Test miał dolną granicę oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ) 25 j.m./ml. Trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. *sustained virologic response*, SVR) była pierwszorzędnym punktem końcowym do ustalenia

wyleczalności HCV dla wszystkich badań, zdefiniowanym jako miano RNA HCV mniejsze niż LLOQ po 12 tygodniach po zakończeniu leczenia (SVR12).

Badania kliniczne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 1, 4, 5 i 6

Dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni – badanie NEUTRINO (badanie 110)

NEUTRINO było otwartym, prowadzonym w jednej grupie badaniem oceniającym 12-tygodniowe leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a i rybawiryną pacjentów uprzednio nieleczonych z zakażeniem HCV wywołanym wirusem genotypu 1, 4, 5 lub 6.

U leczonych pacjentów (n = 327) mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres od 19 do 70); 64% pacjentów było płci męskiej; 79% było rasy białej; 17% było rasy czarnej; 14% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 29 kg/m² (zakres od 18 do 56 kg/m²); 78% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 17% miało marskość wątroby; 89% miało HCV genotypu 1 i 11% miało HCV genotypu 4, 5 lub 6. Tabela 7 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir, peginterferon alfa i rybawirynę.

Tabela 7: Odsetki odpowiedzi w badaniu NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 tygodni (n = 327)
Ogólne SVR12	91% (296/327)
Wynik u pacjentów bez SVR12	
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/327
Nawrót ^a	9% (28/326)
Inny ^b	1% (3/327)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Odsetki odpowiedzi dla wybranych podgrup są przedstawione w tabeli 8.

Tabela 8: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup w badaniu NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 tygodni (n = 327)
Genotyp	
Genotyp 1	90% (262/292)
Genotyp 4, 5 lub 6	97% (34/35)
Marskość wątroby	
Nie	93% (253/273)
Tak	80% (43/54)
Rasa	
czarna	87% (47/54)
inna niż czarna	91% (249/273)

Odsetki SVR12 były podobnie duże u pacjentów z początkowym allelem IL28B C/C [94/95 (99%)] i allelem innym niż C/C (C/T lub T/T) [202/232 (87%)].

27/28 pacjentów z HCV genotypu 4 uzyskało SVR12. Jedna osoba z zakażeniem HCV genotypu 5 i wszystkich 6 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 6 w tym badaniu uzyskały SVR12.

Badania kliniczne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 2 i 3

Osoby dorosłe uprzednio nieleczone – badanie FISSION (badanie 1231)

FISSION było randomizowanym, otwartym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, oceniającym 12-tygodniowe leczenie sofosbuwirem i rybawiryną w porównaniu z 24-tygodniowym leczeniem peginterferonem alfa 2a i rybawiryną z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych z zakażeniem HCV genotypu 2 lub 3. Dawki rybawiryny, stosowane w grupie otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę i grupie otrzymującej peginterferon alfa 2a i rybawirynę, wynosiły odpowiednio 1000-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała i 800 mg/dobę niezależnie od masy ciała. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 i stratyfikowani według marskości wątroby (obecność wobec braku), genotypu HCV (2 wobec 3) i początkowego miana RNA HCV ($<6 \log_{10}$ j.m./ml wobec $\geq 6 \log_{10}$ j.m./ml). Pacjenci z HCV genotypu 2 lub 3 byli włączeni do badania w stosunku około 1:3.

U leczonych pacjentów (n = 499) mediana wieku wynosiła 50 lat (zakres od 19 do 77); 66% pacjentów było płci męskiej; 87% było rasy białej; 3% było rasy czarnej; 14% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 28 kg/m² (zakres od 17 do 52 kg/m²); 57% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 20% miało marskość wątroby; 72% miało HCV genotypu 3. Tabela 9 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę i grupy otrzymującej peginterferon alfa i rybawirynę.

Tabela 9: Odsetki odpowiedzi w badaniu FISSION

	SOF+RBV 12 tygodni (n = 256)^a	PEG+RBV 24 tygodnie (n = 243)
Ogólne SVR12	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotyp 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotyp 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	<1% (1/256)	7% (18/243)
Nawrót ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Inny ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Analiza skuteczności obejmuje 3 pacjentów z zakażeniem HCV rekombinowanego genotypu 2/1.

b. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

c. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Różnica w ogólnym odsetku SVR12 między grupą otrzymującą sofosbuwir i rybawirynę a grupą otrzymującą peginterferon alfa i rybawirynę wynosiła 0,3% (95% przedział ufności: -7,5% do 8,0%) i badanie spełniło wstępnie określone kryterium równoważności.

Odsetki odpowiedzi dotyczących pacjentów z marskością wątroby w punkcie początkowym są przedstawione w tabeli 10 według genotypu HCV.

Tabela 10: Odsetki SVR12 według marskości wątroby i genotypu w badaniu FISSION

	Genotyp 2		Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 tygodni (n = 73)^a	PEG+RBV 24 tygodnie (n = 67)	SOF+RBV 12 tygodni (n = 183)	PEG+RBV 24 tygodnie (n = 176)
Marskość wątroby				
Nie	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Tak	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. Analiza skuteczności obejmuje 3 pacjentów z zakażeniem HCV rekombinowanego genotypu 2/1.

Osoby dorosłe nietolerujące, niekwalifikujące się lub niechętnie leczeniu interferonem – badanie POSITRON (badanie 107)

POSITRON było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniającym 12-tygodniowe leczenie sofosbuwirem i rybawiryną (n = 207) w porównaniu do placebo (n = 71) z udziałem pacjentów nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 3:1 i stratyfikowani według marskości wątroby (obecność wobec braku).

U leczonych pacjentów (n = 278) mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres od 21 do 75); 54% pacjentów było płci męskiej; 91% było rasy białej; 5% było rasy czarnej; 11% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 28 kg/m² (zakres od 18 do 53 kg/m²); 70% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 16% miało marskość wątroby; 49% miało HCV genotypu 3. Odsetek pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia interferonem, nie kwalifikowali się do leczenia interferonem lub byli niechętni leczeniu interferonem, wynosił odpowiednio 9%, 44% i 47%. Większość pacjentów nie była uprzednio leczona z powodu HCV (81,3%). Tabela 11 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę oraz grupy otrzymującej placebo.

Tabela 11: Odsetki odpowiedzi w badaniu POSITRON

	SOF+RBV 12 tygodni (n = 207)	Placebo 12 tygodni (n = 71)
Ogólne SVR12	78% (161/207)	0/71
Genotyp 2	93% (101/109)	0/34
Genotyp 3	61% (60/98)	0/37
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/207	97% (69/71)
Nawrót ^a	20% (42/205)	0/0
Inny ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Odsetek SVR12 w grupie otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę był statystycznie znamieny w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (p <0,001).

Tabela 12 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby i klasyfikacji leczenia interferonem.

Tabela 12: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu POSITRON

	SOF+RBV 12 tygodni	
	Genotyp 2 (n = 109)	Genotyp 3 (n = 98)
Marskość wątroby		
Nie	92% (85/92)	68% (57/84)
Tak	94% (16/17)	21% (3/14)
Klasyfikacja leczenia interferonem		
Niekwalifikujący się	88% (36/41)	70% (33/47)
Brak tolerancji	100% (9/9)	50% (4/8)
Niechętny	95% (56/59)	53% (23/43)

Osoby dorosłe uprzednio leczone – badanie FUSION (badanie 108)

FUSION było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem oceniającym 12- lub 16-tygodniowe leczenie sofosbuwirem i rybawiryną u pacjentów, którzy nie uzyskali SVR podczas uprzedniego leczenia opartego na interferonie (pacjenci z nawrotem

lub niereagujący na leczenie). Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 i stratyfikowani według marskości wątroby (obecność wobec braku) i genotypu HCV (2 wobec 3).

U leczonych pacjentów (n = 201) mediana wieku wynosiła 56 lat (zakres od 24 do 70); 70% pacjentów było płci męskiej; 87% było rasy białej; 3% było rasy czarnej; 9% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średni wskaźnik masy ciała wynosił 29 kg/m² (zakres od 19 do 44 kg/m²); 73% miało początkowe miano RNA HCV większe niż 6 log₁₀ j.m./ml; 34% miało marskość wątroby; 63% miało HCV genotypu 3; 75% miało uprzednio nawrót. Tabela 13 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni i 16 tygodni.

Tabela 13: Odsetki odpowiedzi w badaniu FUSION

	SOF+RBV 12 tygodni (n = 103)^a	SOF+RBV 16 tygodni (n = 98)^a
Ogólne SVR12	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotyp 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotyp 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/103	0/98
Nawrót ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Inny ^c	3% (3/103)	0/98

a. Analiza skuteczności obejmuje 6 pacjentów z zakażeniem HCV rekombinowanego genotypu 2/1.

b. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

c. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Tabela 14 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby i odpowiedzi na uprzednie leczenie HCV.

Tabela 14: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu FUSION

	Genotyp 2		Genotyp 3	
	SOF+RBV 12 tygodni (n = 39)	SOF+RBV 16 tygodni (n = 35)	SOF+RBV 12 tygodni (n = 64)	SOF+RBV 16 tygodni (n = 63)
Marskość wątroby				
Nie	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Tak	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Odpowiedź na uprzednie leczenie HCV				
Osoba z nawrotem	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Osoba niereagująca na leczenie	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Osoby dorosłe uprzednio nieleczone i leczone – badanie VALENCE (badanie 133)

VALENCE było badaniem III fazy oceniającym sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną w zależności masy ciała w leczeniu zakażenia HCV genotypu 2 lub 3 u uprzednio nieleczonych pacjentów lub pacjentów, którzy nie uzyskali SVR podczas uprzedniego leczenia opartego na interferonie, w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. Badanie było zaplanowane jako bezpośrednie porównanie sofosbuwiru i rybawiryny z placebo przez 12 tygodni. Jednak na podstawie pojawiających się danych badanie zostało odśledzone i wszyscy pacjenci z zakażeniem HCV genotypu 2 nadal otrzymywali sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni, podczas gdy leczenie pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3 przedłużono do 24 tygodni. W momencie zmiany 11 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3 ukończyło już leczenie sofosbuwirem i rybawiryną przez 12 tygodni.

U leczonych pacjentów (n = 419) mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres od 19 do 74); 60% pacjentów było płci męskiej; mediana wskaźnika masy ciała wynosiła 25 kg/m² (zakres od 17 do 44 kg/m²); średnie początkowe miano RNA HCV wynosiło 6,4 log₁₀ j.m./ml; 21% miało marskość wątroby; 78% miało HCV genotypu 3; 65% miało uprzednio nawrót. Tabela 15 przedstawia odsetki odpowiedzi dla grupy otrzymującej sofosbuwir i rybawiryne przez 12 tygodni i 24 tygodnie.

Osoby otrzymujące placebo nie są przedstawione w tabelach, ponieważ żadna z nich nie osiągnęła SVR12.

Tabela 15: Odsetki odpowiedzi w badaniu VALENCE

	Genotyp 2 SOF+RBV 12 tygodni (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 12 tygodni (n = 11)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 tygodnie (n = 250)
Ogólne SVR12	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Wynik u pacjentów bez SVR12			
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Nawrót ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Inny ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

- a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.
b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Tabela 16 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby i narażenia na uprzednie leczenie HCV.

Tabela 16: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu VALENCE

	Genotyp 2 SOF+RBV 12 tygodni (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 tygodnie (n = 250)
Upřednio nieleczeni	97% (31/32)	93% (98/105)
Bez marskości wątroby	97% (29/30)	93% (86/92)
Z marskością wątroby	100% (2/2)	92% (12/13)
Upřednio leczeni	90% (37/41)	77% (112/145)
Bez marskości wątroby	91% (30/33)	85% (85/100)
Z marskością wątroby	88% (7/8)	60% (27/45)

Zgodność SVR12 do SVR24

Zgodność między SVR12 i SVR24 (SVR 24 tygodnie po zakończeniu leczenia) po leczeniu sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryne lub z rybawiryne i pegylovanym interferonem wykazuje dodatnią wartość predykcijną wynoszącą 99% i ujemną wartość predykcijną wynoszącą 99%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w specjalnych grupach pacjentów

Dorośli pacjenci z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV - PHOTON-1 (badanie 123)

Sofosbuwir był badany w otwartym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 12- lub 24-tygodniowego leczenia sofosbuwirem i rybawiryne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem genotypu 1, 2 lub 3, z równoczesnym zakażeniem HIV-1. Pacjenci z genotypem 2 i 3 byli upřednio nieleczeni lub leczeni, natomiast pacjenci z genotypem 1 byli upřednio nieleczeni. Czas trwania leczenia wynosił 12 tygodni u upřednio nieleczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 2 lub 3 i 24 tygodnie u upřednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3, jak również u wszystkich pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1. Pacjenci otrzymywali 400 mg sofosbuwiru i rybawiryne w zależności od masy ciała (1000 mg w przypadku pacjentów o masie ciała <75 kg lub 1200 mg w przypadku pacjentów o masie ciała ≥75 kg). Pacjenci albo nie otrzymywali leczenia przeciwretrowirusowego

mając liczbę komórek CD4+ >500 komórek/mm³, albo występowała u nich supresja wirerii HIV-1 z liczbą komórek CD4+ >200 komórek/mm³. 95% pacjentów otrzymywało leczenie przeciwwirusowe w momencie włączenia do badania. Wstępne dane SVR12 są dostępne dla 210 pacjentów.

Tabela 17 przedstawia odsetki odpowiedzi według genotypu i narażenia na uprzednie leczenie HCV.

Tabela 17: Odsetki odpowiedzi w badaniu PHOTON-1

	Genotyp 2/3 Uprzednio nieleczeni SOF+RBV 12 tygodni (n = 68)	Genotyp 2/3 Uprzednio leczeni SOF+RBV 24 tygodnie (n = 28)	Genotyp 1 Uprzednio nieleczeni SOF+RBV 24 tygodnie (n = 114)
Ogólne SVR12	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Wynik u pacjentów bez SVR12			
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Nawrót ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Inny ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV <LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

Tabela 18 przedstawia analizę podgrup według genotypu dla marskości wątroby.

Tabela 18: Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup według genotypu w badaniu PHOTON-1

	HCV genotypu 2		HCV genotypu 3	
	SOF+RBV 12 tygodni TE (n = 26)	SOF+RBV 24 tygodnie TE (n = 15)	SOF+RBV 12 tygodni TN (n = 42)	SOF+RBV 24 tygodnie TE (n = 13)
Łącznie	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Bez marskości wątroby	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Marskość wątroby	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN = uprzednio nieleczeni (ang. *treatment-naïve*, TN); TE = uprzednio leczeni (ang. *treatment-experienced*, TE).

Dorośli pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby – badanie 2025

Sofosbuwir badano u pacjentów z zakażeniem HCV przed przeszczepieniem wątroby w otwartym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sofosbuwiru i rybawiryny podawanych przed przeszczepieniem w celu zapobiegnięcia ponownemu zakażeniu HCV po przeszczepieniu. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była odpowiedź wirusologiczna po przeszczepieniu (ang. *post-transplant virologic response*, pTVR, RNA HCV <LLOQ 12 tygodni po przeszczepieniu). Pacjenci zakażeni HCV niezależnie od genotypu z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC), spełniający kryteria MILAN, otrzymywali 400 mg sofosbuwiru i 1000-1200 mg rybawiryny codziennie przez maksymalnie 24 tygodnie, następnie zmienione na 48 tygodni, lub do czasu przeszczepienia wątroby, co wystąpiło pierwsze. Analizę przejściową przeprowadzono u 61 pacjentów, którzy otrzymywali sofosbuwir i rybawirynę; większość pacjentów z HCV genotypu 1, 44 pacjentów miało stopień A według klasyfikacji CPT i 17 pacjentów miało stopień B według klasyfikacji CPT. U tych 61 pacjentów 44 pacjentów było poddanych przeszczepieniu wątroby po maksymalnie 48-tygodniowym leczeniu sofosbuwirem i rybawiryną; 41 miało miano RNA HCV <LLOQ w momencie przeszczepienia. Odsetki odpowiedzi wirusologicznej 41 pacjentów po przeszczepieniu z mianem RNA HCV <LLOQ są opisane w tabeli 19. Czas trwania supresji wirusa przed przeszczepieniem był najbardziej predykcynym czynnikiem dla pTVR u osób, których miano RNA HCV było <LLOQ w momencie przeszczepienia.

Tabela 19: Odpowiedź wirusologiczna po przeszczepieniu u pacjentów z mianem RNA HCV < LLOQ w momencie przeszczepienia wątroby

	Tydzień 12 po przeszczepieniu (pTVR)^b
Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów podlegających ocenie ^a	23/37 (62%)

- a. Pacjenci podlegający ocenie są zdefiniowani jako ci, którzy osiągnęli określony punkt czasowy w momencie przeprowadzania analizy przejściowej.
b. pTVR: odpowiedź wirusologiczna po przeszczepieniu (RNA HCV <LLOQ 12 tygodni po przeszczepieniu).

U pacjentów, którzy przerwali leczenie po 24 tygodniach, zgodnie z protokołem, częstość nawrotów wynosiła 11/15.

Dorośli pacjenci po przeszczepieniu wątroby – badanie 0126

Sofosbuwir badano w otwartym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 24-tygodniowego leczenia sofosbuwirem i rybawiryną pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Kwalifikujący się pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i zostali poddani przeszczepieniu wątroby od 6 do 150 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pacjenci ci mieli miano RNA HCV $\geq 10^4$ j.m./ml w badaniu przesiewowym i udowodnione przewlekłe zakażenie HCV przed przeszczepieniem na podstawie dokumentacji. Dawka początkowa rybawiryny wynosiła 400 mg, podawana w podzielonej dawce dobowej. Jeśli u pacjentów badanych utrzymywało się stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl, dawkę rybawiryny zwiększano w tygodniu 2. i 4. oraz maksymalnie co 4 tygodnie aż do osiągnięcia odpowiedniej dawki zależnej od masy ciała (1000 mg na dobę u pacjentów o masie ciała <75 kg, 1200 mg na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 75 kg). Mediana dawki rybawiryny wynosiła 600 mg-800 mg na dobę w tygodniach 4.-24.

Włączono czterdziestu pacjentów (33 z zakażeniem HCV genotypu 1, 6 z zakażeniem HCV genotypu 3 i 1 z zakażeniem HCV genotypu 4), spośród których u 35 nie powiodło się leczenie oparte na interferonie, a 16 miało marskość wątroby. 28 z 40 (70%) pacjentów osiągnęło SVR12: 22/33 (73%) z zakażeniem HCV genotypu 1, 6/6 (100%) z zakażeniem HCV genotypu 3 i 0/1 (0%) z zakażeniem HCV genotypu 4. Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli SVR12, osiągnęli również SVR24 i SVR48.

Przegląd wyników według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami

Poniższe tabele (tabela 20 – tabela 23) przedstawiają dane z badań II fazy i III fazy dotyczące dawkowania w celu pomocy klinicydom w określeniu najlepszego schematu dla poszczególnych pacjentów.

Tabela 20: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 1

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	90% (262/292)
		Genotyp 1a	92% (206/225)
		Genotyp 1b	83% (55/66)
		Bez marskości wątroby	93% (253/273)
		Marskość wątroby	80% (43/54)

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni i równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie	76% (87/114)
		Genotyp 1a	82% (74/90)
		Genotyp 1b	54% (13/24)
		Bez marskości wątroby	77% (84/109)
		Marskość wątroby	60% (3/5)
Uprzednio nieleczeni (QUANTUM ^b i 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie ^c	65% (104/159)
		Genotyp 1a ^c	69% (84/121)
		Genotyp 1b ^c	53% (20/38)
		Bez marskości wątroby ^c	68% (100/148)
		Marskość wątroby ^c	36% (4/11)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

- U uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 brak danych dotyczących skojarzenia sofosbuwiru, peginterferonu alfa i rybawiryny. Należy rozważyć leczenie tych pacjentów i ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia sofosbuwirem, peginterferonem alfa i rybawiryną powyżej 12 tygodni i do 24 tygodni; zwłaszcza w przypadku tych podgrup, u których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną, zaawansowane zwłóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp IL28B inny niż CC).
- Są to badania rozpoznawcze lub II fazy. Wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ liczby osób są małe, a na odsetki SVR może mieć wpływ dobór pacjentów.
- Dane sumaryczne z obu badań.

Tabela 21: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 2

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	95% (69/73)
		Bez marskości wątroby	97% (59/61)
		Marskość wątroby	83% (10/12)
Nietolerujący, niekwalifikujący się lub niechętni leczeniu interferonem (POSITRON)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	93% (101/109)
		Bez marskości wątroby	92% (85/92)
		Marskość wątroby	94% (16/17)
Uprzednio leczeni (FUSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	82% (32/39)
		Bez marskości wątroby	90% (26/29)
		Marskość wątroby	60% (6/10)
Uprzednio nieleczeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	97% (31/32)
		Bez marskości wątroby	97% (29/30)
		Marskość wątroby	100% (2/2)
Uprzednio leczeni (VALENCE)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	90% (37/41)
		Bez marskości wątroby	91% (30/33)
		Marskość wątroby	88% (7/8)
Uprzednio leczeni (FUSION)	SOF+RBV 16 tygodni	Łącznie	89% (31/35)
		Bez marskości wątroby	92% (24/26)
		Marskość wątroby	78% (7/9)
Uprzednio nieleczeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	88% (23/26)
		Bez marskości wątroby	88% (22/25)
		Marskość wątroby	100% (1/1)

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio leczeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie ^a	93% (14/15)
		Bez marskości wątroby ^a	92% (12/13)
		Marskość wątroby ^a	100% (2/2)
Uprzednio nieleczeni (ELECTRON ^b i PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie ^c	96% (25/26)
Uprzednio leczeni (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	96% (22/23)
		Bez marskości wątroby	100% (9/9)
		Marskość wątroby	93% (13/14)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

a. Dane te są wstępne.

b. Są to badania rozpoznawcze lub II fazy. Wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ liczby osób są małe, a na odsetki SVR może mieć wpływ dobór pacjentów. W badaniu ELECTRON (N = 11) czas trwania leczenia peginterferonem alfa mieścił się w zakresie 4-12 tygodni w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną.

c. W tych dwóch badaniach wszyscy pacjenci nie mieli marskości wątroby.

Tabela 22: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 3

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	56% (102/183)
		Bez marskości wątroby	61% (89/145)
		Marskość wątroby	34% (13/38)
Nietolerujący, niekwalifikujący się lub niechętni leczeniu interferonem (POSITRON)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	61% (60/98)
		Bez marskości wątroby	68% (57/84)
		Marskość wątroby	21% (3/14)
Uprzednio leczeni (FUSION)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	30% (19/64)
		Bez marskości wątroby	37% (14/38)
		Marskość wątroby	19% (5/26)
Uprzednio leczeni (FUSION)	SOF+RBV 16 tygodni	Łącznie	62% (39/63)
		Bez marskości wątroby	63% (25/40)
		Marskość wątroby	61% (14/23)
Uprzednio nieleczeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie	93% (98/105)
		Bez marskości wątroby	94% (86/92)
		Marskość wątroby	92% (12/13)
Uprzednio leczeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie	77% (112/145)
		Bez marskości wątroby	85% (85/100)
		Marskość wątroby	60% (27/45)
Uprzednio nieleczeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tygodni	Łącznie	67% (28/42)
		Bez marskości wątroby	67% (24/36)
		Marskość wątroby	67% (4/6)
Uprzednio leczeni, równocześnie zakażeni HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tygodnie	Łącznie ^a	92% (12/13)
		Bez marskości wątroby ^a	100% (8/8)
		Marskość wątroby ^a	80% (4/5)

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni (ELECTRON ^b i PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie ^c	97% (38/39)
Uprzednio leczeni (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	83% (20/24)
		Bez marskości wątroby	83% (10/12)
		Marskość wątroby	83% (10/12)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

a. Dane te są wstępne.

b. Są to badania rozpoznawcze lub II fazy. Wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności, ponieważ liczby osób są małe, a na odsetki SVR może mieć wpływ dobór pacjentów. W badaniu ELECTRON (N = 11) czas trwania leczenia peginterferonem alfa mieścił się w zakresie 4-12 tygodni w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną.

c. W tych dwóch badaniach wszyscy pacjenci nie mieli marskości wątroby.

Tabela 23: Wyniki według schematu terapeutycznego i czasu trwania leczenia, porównanie między badaniami dotyczącymi zakażenia HCV genotypu 4, 5 i 6

Populacja pacjentów (Numer badania/nazwa)	Schemat/Czas trwania	Podgrupa	Odsetek SVR12 % (n/N)
Uprzednio nieleczeni (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 tygodni	Łącznie	97% (34/35)
		Bez marskości wątroby	100% (33/33)
		Marskość wątroby	50% (1/2)

n = liczba pacjentów z odpowiedzią SVR12; N = łączna liczba pacjentów na grupę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Badanie 0154 było badaniem klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 24-tygodniowego leczenia sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną u 20 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy, zakażonych HCV z genotypem 1 lub 3. Po zakończeniu leczenia sofosbuwirem w dawce 200 mg lub 400 mg w skojarzeniu z rybawiryną odsetek SVR12 u pacjentów z ESRD wyniósł odpowiednio 40% oraz 60%. W ramach badania 0154 oceniano również bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 12-tygodniowego leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem u 18 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagających dializy, zakażonych HCV z genotypem 1. Na początku leczenia dwóch pacjentów miało marskość wątroby, a średni eGFR wynosił 24,9 ml/min (zakres: 9,0–39,6). SVR12 została osiągnięta u 100% (18/18) pacjentów leczonych ledipaswirem/sofosbuwirem.

Badanie 4063 było badaniem klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby oceniającym podawanie sofosbuwiru w ustalonej dawce w skojarzeniu z ledipaswirem u 95 pacjentów zakażonych HCV i z ESRD wymagającym dializy. Odsetek SVR dla grup leczonych ledipaswirem/sofosbuwirem przez 8, 12 i 24 tygodnie wyniósł odpowiednio 93% (42/45), 100% (31/31) oraz 79% (15/19). Spośród siedmiu pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, u żadnego nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne ani nawrót.

Badanie 4062 było badaniem klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby oceniającym podawanie sofosbuwiru w ustalonej dawce w skojarzeniu z welpataswirem u 59 pacjentów zakażonych HCV z ESRD wymagającym dializy. Odsetek SVR wyniósł 95% (56/59); spośród trzech pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, u jednego pacjenta po zakończeniu leczenia sofosbuwirem i welpataswirem nastąpił nawrót.

Dzieci i młodzież

Skuteczność sofosbuwiru u pacjentów zakażonych HCV w wieku 3 lat i starszych była poddana ocenie w otwartym badaniu klinicznym II fazy, w którym udział wzięło 106 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 2 (n = 31) lub genotypu 3 (n = 75). Pacjenci zakażeni HCV genotypu 2 i 3 byli leczeni w badaniu sofosbuwirem i rybawiryną odpowiednio przez 12 lub 24 tygodnie.

Pacjenci w wieku od 12 do <18 lat:

Skuteczność sofosbuwiru poddano ocenie u 52 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 2 (n = 13) lub genotypu 3 (n = 39). Mediana wieku wynosiła 15 lat (zakres: od 12 do 17 lat); 40% pacjentów było płci żeńskiej, 90% pacjentów było rasy białej, 4% rasy czarnej, 2% stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego i 4% stanowili pacjenci pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średnia masa ciała wynosiła 60,4 kg (zakres: od 29,6 do 75,6 kg); 17% pacjentów było uprzednio leczonych; u 65% pacjentów miano RNA HCV na początku leczenia było większe lub równe 800000 j.m./ml; w badaniu nie brali udziału pacjenci z rozpoznaną marskością wątroby. U większości pacjentów (69%) doszło do zakażenia wertykalnego.

Całkowity odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SVR12 wynosił 98% (100% [13/13] pacjentów z genotypem 2 i 97% [38/39] pacjentów z genotypem 3). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego ani nawrotu podczas leczenia; jeden pacjent zakażony HCV genotypu 3 osiągnął SVR4, ale nie zgłosił się na wizytę SVR12.

Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat:

Skuteczność sofosbuwiru poddano ocenie u 41 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 2 (n = 13) lub genotypu 3 (n = 28). Mediana wieku wynosiła 9 lat (zakres: od 6 do 11 lat); 73% pacjentów było płci żeńskiej, 71% pacjentów było rasy białej, 20% stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego i 15% stanowili pacjenci pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średnia masa ciała wynosiła 33,7 kg (zakres: od 15,1 do 80,0 kg); 98% pacjentów nie było uprzednio leczonych; u 46% pacjentów miano RNA HCV na początku leczenia było większe lub równe 800000 j.m./ml; w badaniu nie brali udziału pacjenci z rozpoznaną marskością wątroby. U większości pacjentów (98%) doszło do zakażenia wertykalnego.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SVR12 wynosił 100% (100% [13/13] pacjentów z genotypem 2 i 100% [28/28] pacjentów z genotypem 3). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego ani nawrotu podczas leczenia.

Pacjenci w wieku od 3 do <6 lat:

Skuteczność sofosbuwiru poddano ocenie u 13 pacjentów w wieku od 3 do <6 lat z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 2 (n = 5) lub genotypu 3 (n = 8). Mediana wieku wynosiła 4 lata (zakres: od 3 do 5 lat); 77% pacjentów było płci żeńskiej, 69% pacjentów było rasy białej, 8% rasy czarnej, 8% stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego i 8% stanowili pacjenci pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; średnia masa ciała wynosiła 16,8 kg (zakres: od 13,0 do 19,2 kg); 100% pacjentów nie było uprzednio leczonych; u 23% pacjentów miano RNA HCV na początku leczenia było większe lub równe 800000 j.m./ml; w badaniu nie brali udziału pacjenci z rozpoznaną marskością wątroby. U większości pacjentów (85%) doszło do zakażenia wertykalnego.

Całkowity odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SVR12, wynosił 92% (80% [4/5] u pacjentów z genotypem 2 i 100% [8/8] u pacjentów z genotypem 3). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego ani nawrotu podczas leczenia; jeden pacjent zakażony HCV genotypu 2 przedwcześnie zakończył przyjmowanie leku badanego po trzech dniach leczenia z powodu nietypowego smaku leku i nie zgłosił się na wizytę w tygodniu 12 po zakończeniu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, który jest w znacznym stopniu metabolizowany. Aktywny metabolit tworzy się w hepatocytach i nie obserwuje się jego występowania w osoczu. Główny (>90%) metabolit - GS-331007, jest nieaktywny. Tworzy się szlakami sekwencyjnymi i równoległymi do tworzenia aktywnego metabolitu.

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne sofosbuwiru i głównego, krążącego we krwi metabolitu GS-331007 oceniano u zdrowych osób dorosłych i u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Po podaniu doustnym sofosbuwir był wchłaniany szybko, a maksymalne stężenie w osoczu

było obserwowane ~0,5-2 godzin po podaniu dawki, niezależnie od wielkości dawki. Maksymalne stężenie GS-331007 w osoczu było obserwowane między 2 do 4 godzin po podaniu dawki. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 do 6 (n = 986) AUC₀₋₂₄ w stanie stacjonarnym dla sofosbuwiru i GS-331007 wynosiło odpowiednio 1010 ng•h/ml i 7200 ng•h/ml. W porównaniu do osób zdrowych (n = 284), AUC₀₋₂₄ dla sofosbuwiru i GS-331007 były odpowiednio o 57% większe i 39% mniejsze u pacjentów zakażonych HCV.

Wpływ pożywienia

W przypadku przyjmowania na czczo, podanie dawki pojedynczej sofosbuwiru ze standaryzowanym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów spowolniło szybkość wchłaniania sofosbuwiru. Stopień wchłaniania sofosbuwiru zwiększył się około 1,8-krotnie, z małym wpływem na stężenie maksymalne. Narażenie na GS-331007 nie było zmienione w obecności posiłku o dużej zawartości tłuszczów.

Dystrybucja

Sofosbuwir nie jest substratem transporterów wychwyty wątrobowego, polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP) 1B1 lub 1B3 ani transportera kationów organicznych (OCT) 1. GS-331007 nie jest substratem transporterów nerkowych, w tym transportera anionów organicznych (OAT) 1 lub 3, OCT 2, MRP2, P-gp, BCRP lub MATE1 w czasie gdy podlega czynnemu wydzielaniu kanalikowemu. Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami transporterów leku P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ani OCT1. GS-331007 nie jest inhibitorem OAT1, OCT2 ani MATE1.

Sofosbuwir wiąże się w około 85% z białkami osocza ludzkiego (dane *ex vivo*), a wiązanie jest niezależne od stężenia leku w zakresie od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Wiązanie GS-331007 z białkami było minimalne w osoczu ludzkim. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru znakowanego ¹⁴C u osób zdrowych stosunek radioaktywności ¹⁴C w krwi do osocza wynosił około 0,7.

Metabolizm

Sofosbuwir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do farmakologicznie czynnej postaci trifosforanu analogu nukleozydu GS-461203. Aktywacyjny szlak metaboliczny obejmuje sekwencyjną hydrolizę reszty karboksyloestrowej katalizowaną przez ludzką katepsynę A (CatA) lub karboksyloesterazę 1 (CES1) i rozpad fosforamidazowy przez białko triady histydynowej wiążące nukleotydy 1 (HINT1), a następnie fosforylację przez szlak biosyntezy nukleotydów pirymidynowych. Defosforylacja prowadzi do utworzenia metabolitu nukleozydowego GS-331007, którego nie można skutecznie poddać ponownej fosforylacji i który nie wykazuje aktywności przeciw HCV *in vitro*. Sofosbuwir i GS-331007 nie są substratami ani inhibitorami enzymów UGT1A1 ani CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sofosbuwiru znakowanego ¹⁴C, sofosbuwir i GS-331007 stanowiły odpowiednio około 4% i >90% ogólnoustrojowego narażenia na lek i jego pochodne (suma AUC skorygowanego według masy cząsteczkowej dla sofosbuwiru i jego metabolitów).

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sofosbuwiru znakowanego ¹⁴C, średni całkowity odzysk dawki był większy niż 92%, z czego około 80%, 14% i 2,5% było odzyskane odpowiednio w moczu, kale i wydychanym powietrzu. Większość dawki sofosbuwiru odzyskanej w moczu stanowił GS-331007 (78%), podczas gdy 3,5% było odzyskane w postaci sofosbuwiru. Dane te wskazują, że klirens nerkowy jest głównym szlakiem eliminacji GS-331007 z dużą częścią aktywnie wydalaną. Mediana końcowych okresów półtrwania sofosbuwiru i GS-331007 wynosiła odpowiednio 0,4 i 27 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Liniowość dawki sofosbuwiru i jego głównego metabolitu GS-331007 była oceniana u osób zdrowych na czczo. AUC dla sofosbuwiru i GS-331007 są prawie proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 200 mg do 400 mg.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów

Płeć i rasa

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce sofosbuwiru i GS-331007 ze względu na płeć lub rasę.

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki w populacji pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że w analizowanym zakresie wieku (od 19 do 75 lat) wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na narażenie na sofosbuwir i GS-331007. Badania kliniczne sofosbuwiru obejmowały 65 pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Odsetki odpowiedzi obserwowane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat były podobne do tych u pacjentów młodszych we wszystkich grupach terapeutycznych.

Zaburzenia czynności nerek

W tabeli 24 przedstawiono streszczenie wpływu różnych stopni zaburzenia czynności nerek (ang. *Renal Impairment*, RI) na ekspozycję na sofosbuwir i GS-331007 w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek, zgodnie z opisem poniżej.

Tabela 24: Wpływ różnych stopni zaburzenia czynności nerek na ekspozycję (AUC) na sofosbuwir i GS-331007 w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek

	Uczestnicy z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV				Uczestnicy zakażeni HCV		
	Łagodne RI (eGFR ≥ 50 oraz < 80 ml/min/1,73 m ²)	Umiarkowane RI (eGFR ≥ 30 oraz < 50 ml/min/1,73 m ²)	Ciężkie RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD wymagający dializy	Ciężkie RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD wymagający dializy	
				Dawka podana 1 godz. przed dializą	Dawka podana 1 godz. po dializie		
Sofosbuwir	1,6-krotnie↑	2,1-krotnie↑	2,7-krotnie↑	1,3-krotnie↑	1,6-krotnie↑	~2-krotnie↑	1,9-krotnie↑
GS-331007	1,6-krotnie↑	1,9-krotnie↑	5,5-krotnie↑	≥ 10 -krotnie↑	≥ 20 -krotnie↑	~7-krotnie↑	21-krotnie↑

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano u pacjentów dorosłych z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV, z łagodnymi (eGFR ≥ 50 i < 80 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i u pacjentów z ESRD wymagających hemodializy po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru w porównaniu z pacjentami dorosłymi z prawidłową czynnością nerek (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym 53%. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru 4-godzinna hemodializa usuwała 18% podanej dawki sofosbuwiru.

U pacjentów dorosłych zakażonych HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczonych sofosbuwirem w dawce 200 mg z rybawiryną (n = 10) lub leczonych sofosbuwirem w dawce 400 mg z rybawiryną (n = 10) przez 24 tygodnie lub ledipaswirem/sofosbuwirem 90/400 mg (n = 18) przez 12 tygodni farmakokinetyka sofosbuwiru oraz GS-331007 pokrywała się z farmakokinetyką obserwowaną u pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ujemnym wynikiem oznaczenia HCV.

Farmakokinetykę sofosbuwiru oraz GS-331007 badano u pacjentów dorosłych zakażonych HCV z ESRD wymagającym dializy, leczonych ledipaswirem/sofosbuwirem (n = 94) przez 8, 12 lub 24 tygodnie lub sofosbuwirem/welpataswirem (n = 59) przez 12 tygodni i w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń czynności nerek w badaniach fazy II/III ledipaswiru/sofosbuwiru oraz sofosbuwiru/welpataswiru (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano po 7-dniowym podawaniu dawki 400 mg sofosbuwiru u pacjentów dorosłych zakażonych HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C według klasyfikacji CPT). U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, AUC₀₋₂₄ dla sofosbuwiru było odpowiednio o 126% i 143% większe w przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby, podczas gdy AUC₀₋₂₄ dla GS-331007 było odpowiednio o 18% i 9% większe. Analiza farmakokinetyki populacji u pacjentów dorosłych z zakażeniem HCV wykazała, że marskość wątroby nie miała istotnego klinicznie wpływu na narażenie na sofosbuwir i GS-331007. Nie ma zaleceń odnośnie dostosowania dawki sofosbuwiru u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Narażenia na sofosbuwir i GS-331007 u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych były podobne do narażenia u dorosłych z badań II/III fazy po podaniu sofosbuwiru.

Nie określono farmakokinetyki sofosbuwiru i GS-331007 u dzieci w wieku <3 lat (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wykazano, że skuteczność pod względem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, jest zależna od narażenia na sofosbuwir i GS-331007. Jednak nie potwierdzono, aby którakolwiek z tych substancji była ogólnym markerem zastępczym skuteczności (SVR12) po podaniu dawki terapeutycznej 400 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych po podaniu dawki wielokrotnej szczurom i psom, duże dawki diastereomerycznej mieszaniny 1:1 powodowały działania niepożądane ze strony wątroby (psy) i serca (szczury) oraz reakcje żołądkowo-jelitowe (psy). Nie było możliwe oznaczenie narażenia na sofosbuwir w badaniach na gryzoniach, prawdopodobnie z powodu dużej aktywności esterazy. Jednak narażenie na główny metabolit GS-331007 po podaniu dawki powodującej działania niepożądane było 29-krotnie (szczury) i 123-krotnie (psy) większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuwiru. W badaniach toksyczności przewlekłej nie zaobserwowano zmian w wątrobie ani sercu przy narażeniu 9-krotnie (szczury) i 27-krotnie (psy) większym niż narażenie kliniczne.

Sofosbuwir nie był genotoksyczny w szeregu testów *in vitro* lub *in vivo*, w tym w testach mutagenności bakteryjnej, aberracji chromosomowej przy użyciu limfocytów z ludzkiej krwi obwodowej i testach mikrojądrowych *in vivo* u myszy.

Badania nad rakotwórczością u myszy i szczurów nie wskazują na potencjał rakotwórczy sofosbuwiru podawanego w dawkach do 600 mg/kg/dobę u myszy i 750 mg/kg/dobę u szczurów. Narażenie na GS-331007 w tych badaniach było do 30-krotnie (myszy) i 15-krotnie (szczury) większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuwiru.

Sofosbuwir nie miał wpływu na żywotność zarodków i płodów ani na płodność u szczurów i nie miał działania teratogennego w badaniach rozwoju szczurów i królików. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych z zachowaniem, reprodukcją ani rozwojem potomstwa u szczurów. W badaniach na królikach narażenie na sofosbuwir było 9-krotnie większe niż oczekiwane narażenie kliniczne. W badaniach na szczurach nie było możliwe oznaczenie narażenia na sofosbuwir, ale marginesy narażenia w oparciu o główny metabolit u ludzi były od 8- do 28-krotnie większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuwiru.

Pochodne sofosbuviru były transportowane przez łożysko u ciężarnych szczurów i do mleka karmiących szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń granulatu

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu fumaran stearylowy

Otoczka

Hypromeloza
Makrogol 400
Kopolimer metakrylanu amoniowego
Talk
Kwas stearynowy
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Granulat doustny produktu Sovaldi 150 mg i 200 mg jest dostarczany w saszetkach z folii poliestrowej/aluminiowej/polietylenowej umieszczonych w pudełkach. Każde pudełko tekturowe zawiera 28 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 września 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sovaldi 400 mg tabletki powlekane
sofosbuwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
84 (3 butelki po 28 tabletek) tabletki powlekane.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/894/001 28 tabletek powlekanych
EU/1/13/894/002 84 (3 butelki po 28 tabletek) tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Sovaldi 400 mg tabletki powlekane [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sovaldi 200 mg tabletki powlekane
sofosbuwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg sofosbuwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/894/003 28 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sovaldi 200 mg tabletki powlekane [Tylko opakowanie zewnętrzne]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sovaldi 150 mg granulat powlekany, w saszetce
sofosbuwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka granulatu powlekanego zawiera 150 mg sofosbuwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka informacyjna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 saszetek w pudełku.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/894/004 28 saszetek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sovaldi 150 mg granulat powlekany, w saszetce [Tylko opakowanie zewnętrzne]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sovaldi 150 mg granulat powlekany, w saszetce
sofosbuwir
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

GILEAD

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sovaldi 200 mg granulat powlekany, w saszetce
sofosbuwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka granulatu powlekanego zawiera 200 mg sofosbuwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka informacyjna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 saszetek w pudełku.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/894/005 28 saszetek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sovaldi 200 mg granulatu powlekanego, w saszetce [Tylko opakowanie zewnętrzne]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sovaldi 200 mg granulat powlekany, w saszetce
sofosbuwir
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

GILEAD

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Sovaldi 400 mg tabletki powlekane
Sovaldi 200 mg tabletki powlekane
sofosbuwir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sovaldi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sovaldi
3. Jak przyjmować lek Sovaldi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sovaldi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

Jeżeli lek Sovaldi został przepisany dziecku, należy pamiętać, że wszystkie informacje podane w niniejszej ulotce odnoszą się do dziecka (w takim przypadku należy czytać „dziecko” zamiast „pacjent”).

1. Co to jest lek Sovaldi i w jakim celu się go stosuje

Lek Sovaldi zawiera substancję czynną sofosbuwir, która jest stosowana do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych.

Zapalenie wątroby typu C jest zakażeniem wątroby spowodowanym wirusem. Lek ten działa zmniejszając ilość wirusa zapalenia wątroby typu C w organizmie pacjenta i usuwając wirusa z krwi przez pewien okres czasu.

Lek Sovaldi przyjmuje się zawsze z innymi lekami stosowanymi w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C. Nie będzie działał przyjmowany samodzielnie. Zazwyczaj jest on przyjmowany z:

- rybawiryną (dzieci i pacjenci dorośli) lub
- peginterferonem alfa i rybawiryną (pacjenci dorośli)

Jest bardzo ważne, aby pacjent przeczytał również ulotki innych leków, przyjmowanych z lekiem Sovaldi. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leków przyjmowanych przez pacjenta należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sovaldi

Kiedy nie przyjmować leku Sovaldi

- Jeśli pacjent ma uczulenie na sofosbuwir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki).
- **Jeśli pacjent obecnie przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**
 - **ryfampicyna** (antybiotyk stosowany do leczenia zakażeń, w tym gruźlicy);

- **ziele dziurawca zwyczajnego** (lek ziołowy stosowany do leczenia depresji);
- **karbamazepina, fenobarbital i fenytoina** (leki stosowane do leczenia padaczki i zapobiegania napadom drgawkowym).

→ Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, powinien on natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Sovaldi przyjmuje się zawsze z innymi lekami stosowanymi w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (patrz punkt 1 powyżej). Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent:

- aktualnie przyjmuje lub przyjmował w ciągu ostatnich kilku miesięcy amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca, ponieważ może to spowodować zagrażające życiu spowolnienie pracy serca. Lekarz może rozważyć inne metody leczenia, jeśli pacjent przyjmuje ten lek. Jeśli konieczne jest leczenie lekiem Sovaldi, konieczne może być dodatkowe monitorowanie pracy serca;
- ma problemy z wątrobą inne niż wirusowe zapalenie wątroby typu C, np. jeśli pacjent czeka na przeszczepienie wątroby;
- występuje aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta;
- choruje na cukrzycę. Po rozpoczęciu stosowania leku Sovaldi może być konieczne dokładniejsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) dostosowanie sposobu leczenia cukrzycy. U niektórych pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia takimi lekami, jak Sovaldi wystąpiło zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia).

Należy natychmiast powiadomić lekarza o przyjmowaniu obecnie lub w ciągu ostatnich miesięcy jakichkolwiek leków na problemy z sercem oraz jeśli w trakcie leczenia wystąpią:

- wolna lub nieregularna praca serca lub problemy z rytmem serca;
- duszności albo pogorszenie się istniejącej duszności;
- ból w klatce piersiowej;
- zawroty głowy;
- kołatanie serca;
- stan bliski omdleniu lub omdlenie

Badania krwi

Lekarz zleci wykonanie badania krwi przed rozpoczęciem, w czasie i po zakończeniu stosowania leku Sovaldi. Jest to robione, aby lekarz mógł:

- podjąć decyzję, jakie inne leki pacjent ma przyjmować razem z lekiem Sovaldi i przez jaki czas;
- potwierdzić, że leczenie zadziałało i u pacjenta nie występuje wirus zapalenia wątroby typu C.

Dzieci i młodzież

Leku tego **nie** należy podawać dzieciom w wieku poniżej 3 lat. Stosowanie leku Sovaldi u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie było dotychczas badane.

Lek Sovaldi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Warfaryna i inne podobne leki zwane antagonistami witaminy K, stosowane w celu rozrzedzenia krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.

W związku z leczeniem wirusowego zapalenia wątroby typu C, mogą nastąpić zmiany w czynności wątroby, co może mieć wpływ na inne leki (np. leki stosowane w celu supresji układu

odpornościowego itp.). Może być niezbędne ściśle monitorowanie przez lekarza tych innych przyjmowanych leków oraz wprowadzenie zmian po rozpoczęciu stosowania leku Sovaldi.

Pacjent powinien porozmawiać z lekarzem na temat stosowania leku Sovaldi, jeśli przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- okskarbazepina (lek stosowany do leczenia padaczki i zapobiegania napadom drgawkowym);
- modafinil (lek stosowany do leczenia osób z narkolepsją, który pomaga im nie zasypiać);
- ryfapentyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń, w tym gruźlicy).

Mogą one spowodować słabsze działanie leku Sovaldi.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- amiodaron stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.

W razie wątpliwości, jakie leki można przyjmować z lekiem Sovaldi, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i antykoncepcja

Należy unikać ciąży w przypadku stosowania leku Sovaldi razem z rybawiryną. Jest bardzo ważne, aby pacjentka bardzo dokładnie przeczytała punkt „Ciąża” w ulotce dla pacjenta dołączonej do leku zawierającego rybawirynę. Rybawiryna może być bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka. Dlatego muszą być podjęte szczególne środki ostrożności podczas aktywności seksualnej, jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę.

- Lek Sovaldi jest zazwyczaj stosowany z rybawiryną. Rybawiryna może szkodzić nienarodzonemu dziecku. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby pacjentka (lub partnerka pacjenta) **nie zaszła w ciążę** podczas leczenia.
- Pacjentka lub jej partner muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji **podczas leczenia i po jego zakończeniu**. Jest bardzo ważne, aby pacjentka bardzo dokładnie przeczytała punkt „Ciąża” w ulotce dla pacjenta dołączonej do leku zawierającego rybawirynę. Należy zapytać się lekarza, jaka jest odpowiednia dla pacjentki skuteczna metoda antykoncepcji.
- Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę w czasie stosowania leku Sovaldi lub w kolejnych miesiącach po leczeniu, konieczne jest **niezwłoczne skontaktowanie się z lekarzem**.

Karmienie piersią

Podczas stosowania leku Sovaldi nie należy karmić piersią. Nie wiadomo czy sofosbuwir, substancja czynna leku Sovaldi przenika do ludzkiego mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas przyjmowania leku Sovaldi razem z innymi lekami do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C pacjenci zgłaszali zmęczenie, zawroty głowy, niewyraźne widzenie i zaburzenia uwagi. W przypadku wystąpienia zmęczenia, zawrotów głowy, niewyraźnego widzenia lub zmniejszonej koncentracji po przyjęciu leku Sovaldi, nie należy podejmować takich aktywności, jak: prowadzenie pojazdu, jazda na rowerze lub obsługa urządzeń mechanicznych.

Lek Sovaldi zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Sovaldi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka

Lek Sovaldi należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Zalecana dawka leku Sovaldi u dorosłych to **jedna tabletkę (400 mg) raz na dobę**, przyjmowana z pożywieniem. Lekarz udzieli informacji, jak długo należy przyjmować lek Sovaldi.

Zalecana dawka leku Sovaldi **u dzieci w wieku 3 lat i starszych jest zależna od masy ciała.**

Lek Sovaldi należy przyjmować razem z posiłkiem zgodnie z zaleceniami lekarza.

Tabletkę(i) należy połknąć w całości. Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki, ponieważ ma bardzo gorzki smak. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma problemy z połykaniem tabletek.

Lek Sovaldi należy zawsze przyjmować w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciwko zapaleniu wątroby typu C zgodnie z zaleceniem lekarza.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **w ciągu 2 godzin** od przyjęcia leku Sovaldi, należy przyjąć następną dawkę. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **po upływie 2 godzin** od przyjęcia leku Sovaldi, nie należy brać kolejnej dawki aż do następnej dawki według zwykłego schematu.

Problemy z nerkami

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub jest dializowany.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sovaldi

Jeśli pacjent przyjmie przypadkowo więcej niż zalecaną dawkę, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc łatwo opisać, co zostało przyjęte.

Pominięcie przyjęcia leku Sovaldi

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki tego leku.

Jeśli pacjent pominie dawkę:

- **i zauważy to w ciągu 18 godzin** od czasu, kiedy zwykle przyjmuje lek Sovaldi, musi jak najszybciej przyjąć dawkę. Następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- **i zauważy to 18 godzin lub później** od czasu, kiedy zwykle przyjmuje lek Sovaldi, powinien odczekać i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek w bliskim odstępie czasu).

Nie przerywać przyjmowania leku Sovaldi

Nie przerywać przyjmowania tego leku, aż lekarz zaleci przerwanie. Jest bardzo ważne, aby pacjent zakończył pełny cykl leczenia, aby leki miały jak najlepszą możliwość wyleczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli pacjent przyjmuje lek Sovaldi w skojarzeniu z amiodaronem (lekiem stosowanym w leczeniu chorób serca), u pacjenta może wystąpić jedno lub kilka z poniższych działań niepożądanych:

- wolne lub nieregularne bicie serca albo zaburzenia rytmu serca
- duszności albo zaostrzenie istniejących już duszności

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych w trakcie leczenia.

Jeśli pacjent przyjmuje lek Sovaldi z rybawiryną lub zarówno peginterferonem alfa, jak i rybawiryną, u pacjenta może wystąpić jedno lub kilka z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- gorączka, dreszcze, objawy grypopodobne
- biegunka, nudności, wymioty
- trudności ze snem (bezsenność)
- zmęczenie i drażliwość
- ból głowy
- wysypka, świąd skóry
- utrata apetytu, zmniejszenie apetytu
- zawroty głowy
- ból mięśni, ból stawów
- zadyszka, kaszel

Badania krwi mogą również wykazać:

- małą liczbę czerwonych krwinek (niedokrwistość); objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, zadyszkę podczas wysiłku fizycznego
- małą liczbę białych krwinek (neutropenia); objawy mogą obejmować większą niż zwykle podatność na zakażenia, w tym gorączkę i dreszcze, ból gardła lub owrzodzenie w jamie ustnej
- małą liczbę płytek krwi
- zmiany w wątrobie (przejawiające się zwiększeniem stężenia substancji o nazwie bilirubina we krwi)

Częste działania niepożądane

(mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób)

- zmiany nastroju, depresja, uczucie lęku i pobudzenia,
- niewyraźne widzenie,
- ciężkie bóle głowy (migrena), utrata pamięci, utrata koncentracji,
- zmniejszenie masy ciała,
- zadyszka podczas wysiłku fizycznego,
- dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, refluks,
- wypadanie włosów i przerzedzenie włosów,
- sucha skóra,
- ból pleców, skurcze mięśni
- ból w klatce piersiowej, osłabienie,
- przeziębienie (zapalenie jamy nosowo-gardłowej).

Inne działania, które mogą wystąpić podczas leczenia sofosbuwirem:

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- uogólniona ciężka wysypka z łuszczeniem się skóry, której mogą towarzyszyć: gorączka, objawy grypopodobne, pęcherze w jamie ustnej, na oczach i (lub) na narządach płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

→ Jeśli nasili się jakiegokolwiek z działań niepożądanych, należy zwrócić się do lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sovaldi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sovaldi

- **Substancją czynną leku jest** sofosbuwir. Każda tabletką powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru lub 200 mg sofosbuwiru.
- **Pozostałe składniki leku to:**
Rdzeń tabletki:
Mannitol, celuloza mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

Otoczka:
Alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty.

Jak wygląda lek Sovaldi i co zawiera opakowanie

Lek Sovaldi 400 mg tabletki powlekane to żółte tabletki w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7977” na drugiej stronie. Tabletki ma około 20 mm długości i 9 mm szerokości.

Lek Sovaldi 200 mg tabletki powlekane to żółte owalne tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „200” na drugiej stronie. Tabletki ma około 15 mm długości i 8 mm szerokości.

Każda butelka leku Sovaldi 400 mg tabletki powlekane zawiera osuszający żel krzemionkowy (środek suszący), który należy trzymać w butelce, aby chronić tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- pudełka tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanyymi dla tabletek powlekanych 400 mg i 200 mg
- oraz tylko dla tabletek powlekanych 400 mg, 84 (3 butelki po 28 tabletek) tabletki powlekane. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Sovaldi 150 mg granulat powlekany, w saszetce
Sovaldi 200 mg granulat powlekany, w saszetce
sofosbuwir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sovaldi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sovaldi
3. Jak przyjmować lek Sovaldi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sovaldi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

Jeżeli lek Sovaldi został przepisany dziecku, należy pamiętać, że wszystkie informacje podane w niniejszej ulotce odnoszą się do dziecka (w takim przypadku należy czytać „dziecko” zamiast „pacjent”).

1. Co to jest lek Sovaldi i w jakim celu się go stosuje

Lek Sovaldi zawiera substancję czynną sofosbuwir, która jest stosowana do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u **dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych**.

Zapalenie wątroby typu C jest zakażeniem wątroby spowodowanym wirusem. Lek ten działa zmniejszając ilość wirusa zapalenia wątroby typu C w organizmie pacjenta i usuwając wirusa z krwi przez pewien okres czasu.

Lek Sovaldi przyjmuje się zawsze z innymi lekami stosowanymi w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C. Nie będzie działał przyjmowany samodzielnie. Zazwyczaj jest on przyjmowany z:

- rybawiryną (dzieci i pacjenci dorośli) lub
- peginterferonem alfa i rybawiryną (pacjenci dorośli)

Jest bardzo ważne, aby pacjent przeczytał również ulotki innych leków, przyjmowanych z lekiem Sovaldi. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leków przyjmowanych przez pacjenta należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sovaldi

Kiedy nie przyjmować leku Sovaldi

- Jeśli pacjent ma uczulenie na sofosbuwir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki).
- **Jeśli pacjent obecnie przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**
 - **ryfampicyna** (antybiotyk stosowany do leczenia zakażeń, w tym gruźlicy);

- **ziele dziurawca zwyczajnego** (lek ziołowy stosowany do leczenia depresji);
- **karbamazepina, fenobarbital i fenytoina** (leki stosowane do leczenia padaczki i zapobiegania napadom drgawkowym).

→ **Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, powinien on natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Sovaldi przyjmuje się zawsze z innymi lekami stosowanymi w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (patrz punkt 1 powyżej). Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent:

- aktualnie przyjmuje lub przyjmował w ciągu ostatnich kilku miesięcy amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca, ponieważ może to spowodować zagrażające życiu spowolnienie pracy serca. Lekarz może rozważyć inne metody leczenia, jeśli pacjent przyjmuje ten lek. Jeśli konieczne jest leczenie lekiem Sovaldi, konieczne może być dodatkowe monitorowanie pracy serca.
- ma problemy z wątrobą inne niż wirusowe zapalenie wątroby typu C, np. jeśli pacjent czeka na przeszczepienie wątroby;
- występuje aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta;
- choruje na cukrzycę. Po rozpoczęciu stosowania leku Sovaldi może być konieczne dokładniejsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) dostosowanie sposobu leczenia cukrzycy. U niektórych pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia takimi lekami, jak Sovaldi wystąpiło zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia).

Należy natychmiast powiadomić lekarza o przyjmowaniu obecnie lub w ciągu ostatnich miesięcy jakichkolwiek leków na problemy z sercem oraz jeśli w trakcie leczenia wystąpią:

- wolna lub nieregularna praca serca lub problemy z rytmem serca;
- duszności albo pogorszenie się istniejącej duszności;
- ból w klatce piersiowej;
- zawroty głowy;
- kołatanie serca;
- stan bliski omdleniu lub omdlenie

Badania krwi

Lekarz zleci wykonanie badania krwi przed rozpoczęciem, w czasie i po zakończeniu stosowania leku Sovaldi. Jest to robione, aby lekarz mógł:

- podjąć decyzję, jakie inne leki pacjent ma przyjmować razem z lekiem Sovaldi i przez jaki czas
- potwierdzić, że leczenie zadziało i u pacjenta nie występuje wirus zapalenia wątroby typu C.

Dzieci

Leku tego **nie** należy podawać dzieciom w wieku poniżej 3 lat. Stosowanie leku Sovaldi u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie było dotychczas badane.

Lek Sovaldi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Warfaryna i inne podobne leki zwane antagonistami witaminy K, stosowane w celu rozrzedzenia krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.

W związku z leczeniem wirusowego zapalenia wątroby typu C, mogą nastąpić zmiany w czynności wątroby, co może mieć wpływ na inne leki (np. leki stosowane w celu supresji układu

odpornościowego itp.). Może być niezbędne ściśle monitorowanie przez lekarza tych innych przyjmowanych leków oraz wprowadzenie zmian po rozpoczęciu stosowania leku Sovaldi.

Pacjent powinien porozmawiać z lekarzem na temat stosowania leku Sovaldi, jeśli przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- okskarbazepina (lek stosowany do leczenia padaczki i zapobiegania napadom drgawkowym);
- modafinil (lek stosowany do leczenia osób z narkolepsją, który pomaga im nie zasypiać);
- ryfapentyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń, w tym gruźlicy).

Mogą one spowodować słabsze działanie leku Sovaldi.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- amiodaron stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.

W razie wątpliwości, jakie leki można przyjmować z lekiem Sovaldi, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i antykoncepcja

Należy unikać ciąży w przypadku stosowania leku Sovaldi razem z rybawiryną. Jest bardzo ważne, aby pacjentka bardzo dokładnie przeczytała punkt „Ciąża” w ulotce dla pacjenta dołączonej do leku zawierającego rybawirynę. Rybawiryna może być bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka. Dlatego muszą być podjęte szczególne środki ostrożności podczas aktywności seksualnej, jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę.

- Lek Sovaldi jest zazwyczaj stosowany z rybawiryną. Rybawiryna może szkodzić nienarodzonemu dziecku. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby pacjentka (lub partnerka pacjenta) **nie zaszła w ciążę** podczas leczenia.
- Pacjentka lub jej partner muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji **podczas leczenia i po jego zakończeniu**. Jest bardzo ważne, aby pacjentka bardzo dokładnie przeczytała punkt „Ciąża” w ulotce dla pacjenta dołączonej do leku zawierającego rybawirynę. Należy zapytać się lekarza, jaka jest odpowiednia dla pacjentki skuteczna metoda antykoncepcji.
- Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę w czasie stosowania leku Sovaldi lub w kolejnych miesiącach po leczeniu, konieczne jest **niezwłoczne skontaktowanie się z lekarzem**.

Karmienie piersią

Podczas stosowania leku Sovaldi nie należy karmić piersią. Nie wiadomo czy sofosbuwir, substancja czynna leku Sovaldi przenika do ludzkiego mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas przyjmowania leku Sovaldi razem z innymi lekami do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C pacjenci zgłaszali zmęczenie, zawroty głowy, niewyraźne widzenie i zaburzenia uwagi. W przypadku wystąpienia zmęczenia, zawrotów głowy, niewyraźnego widzenia lub zmniejszonej koncentracji po przyjęciu leku Sovaldi, nie należy podejmować takich aktywności, jak: prowadzenie pojazdu, jazda na rowerze lub obsługa urządzeń mechanicznych.

Lek Sovaldi granulat zawiera laktozę

- **Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.**

Lek Sovaldi granulat zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Sovaldi

Ten lek należy zawsze podawać zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka

Lek Sovaldi należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Lekarz udzieli informacji, jak długo należy przyjmować lek Sovaldi i ile saszetek należy przyjąć.

Zalecana dawka to **cała zawartość saszetki (saszetek), przyjęta raz na dobę** krótko przed posiłkiem, krótko po posiłku lub razem z posiłkiem.

Aby ułatwić połknięcie granulatu doustnego leku Sovaldi, można przyjąć go z pożywieniem lub wodą jak przedstawiono poniżej. Lek Sovaldi można również połknąć bez przyjmowania pożywienia lub popijania wodą.

Lek Sovaldi należy zawsze przyjmować w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciwko zapaleniu wątroby typu C zgodnie z zaleceniem lekarza.

Podawanie granulatu leku Sovaldi z pożywieniem dla ułatwienia połknięcia:

1. Przytrzymać saszetkę z linią cięcia na górze.
2. Delikatnie potrząsnąć saszetką, aby zawartość mogła się osadzić.
3. Rozerwać saszetkę wzdłuż linii cięcia lub przeciąć ją wzdłuż linii nożyczkami.
4. Delikatnie wysypać całą zawartość saszetki do jednej lub więcej łyżek niekwaśnego, miękkiego pożywienia, takiego jak syrop czekoladowy, puree ziemniaczane lub lody o temperaturze pokojowej lub niższej niż pokojowa.
5. Upewnić się, że granulat nie został w saszetce.
6. Przyjąć cały granulat w ciągu 30 minut od delikatnego wymieszania go z pożywieniem.
7. Połknąć mieszankę pożywienia z granulem bez żucia, aby uniknąć odczucia gorzkiego smaku. Należy przyjąć cały pokarm.

Przyjmowanie granulatu leku Sovaldi bez pożywienia lub wody lub z wodą dla ułatwienia połknięcia:

1. Przytrzymać saszetkę z linią cięcia na górze.
2. Delikatnie potrząsnąć saszetką, aby zawartość mogła się osadzić.
3. Rozerwać saszetkę wzdłuż linii cięcia lub przeciąć ją wzdłuż linii nożyczkami.
4. Granulat można włożyć bezpośrednio do ust i połknąć bez żucia, aby uniknąć odczucia gorzkiego smaku lub popijając niekwaśnym płynem, takim jak woda, lub bez popijania. Nie popijać sokami owocowymi, jak np. sokiem jabłkowym, żurawinowym, winogronowym, pomarańczowym lub ananasowym, ponieważ są one kwaśne i nie należy ich używać.
5. Upewnić się, że granulat nie został w saszetce.
6. Połknąć cały granulat.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **w ciągu 2 godzin** od przyjęcia leku Sovaldi, należy zużyć następną saszetkę (saszetki). Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **po upływie 2 godzin** od przyjęcia leku Sovaldi, nie należy brać kolejnej dawki aż do następnej dawki według zwykłego schematu.

Problemy z nerkami

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub jest dializowany.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sovaldi

Jeśli pacjent przyjmie przypadkowo więcej niż zalecaną dawkę, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą pudełko z saszetkami, aby móc łatwo opisać, co zostało przyjęte.

Pominięcie przyjęcia leku Sovaldi

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki tego leku.

Jeśli pacjent pominie dawkę:

- **i zauważy to w ciągu 18 godzin** od czasu, kiedy zwykle przyjmuje lek Sovaldi, musi jak najszybciej przyjąć dawkę. Następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

- **i zauważy to 18 godzin lub później** od czasu, kiedy zwykle przyjmuje lek Sovaldi, powinien odczekać i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek w bliskim odstępie czasu).

Nie przerywać przyjmowania leku Sovaldi

Nie przerywać przyjmowania tego leku, aż lekarz zaleci przerwanie. Jest bardzo ważne, aby pacjent zakończył pełny cykl leczenia, aby leki miały jak najlepszą możliwość wyleczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli pacjent przyjmuje lek Sovaldi w skojarzeniu z amiodaronem (lekiem stosowanym w leczeniu chorób serca), u pacjenta może wystąpić jedno lub kilka z poniższych działań niepożądanych:

- wolne lub nieregularne bicie serca albo zaburzenia rytmu serca
- duszności albo jakiegokolwiek zaostrzenie istniejącej duszności, która występowała przed rozpoczęciem przyjmowania leku Sovaldi

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych w trakcie leczenia.

Jeśli pacjent przyjmuje lek Sovaldi z rybawiryną lub zarówno peginterferonem alfa, jak i rybawiryną, u pacjenta może wystąpić jedno lub kilka z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- gorączka, dreszcze, objawy grypopodobne
- biegunka, nudności, wymioty
- trudności ze snem (bezsenność)
- zmęczenie i drażliwość
- ból głowy
- wysypka, świąd skóry
- utrata apetytu, zmniejszenie apetytu
- zawroty głowy
- ból mięśni, ból stawów
- zadyszka, kaszel

Badania krwi mogą również wykazać:

- małą liczbę czerwonych krwinek (niedokrwistość); objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, zadyszkę podczas wysiłku fizycznego
- małą liczbę białych krwinek (neutropenia); objawy mogą obejmować większą niż zwykle podatność na zakażenia, w tym gorączkę i dreszcze, ból gardła lub owrzodzenie w jamie ustnej
- małą liczbę płytek krwi
- zmiany w wątrobie u pacjenta (przejawiające się zwiększeniem stężenia substancji o nazwie bilirubina we krwi)

Częste działania niepożądane

(mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób)

- zmiany nastroju, depresja, uczucie lęku i pobudzenia,
- niewyraźne widzenie,
- ciężkie bóle głowy (migrena), utrata pamięci, utrata koncentracji,
- zmniejszenie masy ciała,

- zadyszka podczas wysiłku fizycznego,
- dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, refluks,
- wypadanie włosów i przerzedzenie włosów,
- sucha skóra,
- ból pleców, skurcze mięśni
- ból w klatce piersiowej, osłabienie,
- przeziębienie (zapalenie jamy nosowo-gardłowej).

Inne działania, które mogą wystąpić podczas leczenia sofosbuwirem:

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- uogólniona ciężka wysypka z łuszczeniem się skóry, której mogą towarzyszyć: gorączka, objawy grypopodobne, pęcherze w jamie ustnej, na oczach i (lub) na narządach płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

→ Jeśli nasili się jakiegokolwiek z działań niepożądanych, należy zwrócić się do lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sovaldi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na saszetce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sovaldi

Substancją czynną leku jest sofosbuwir.

- Lek **Sovaldi 150 mg granulat powlekany**, w saszetce zawiera 150 mg sofosbuwiru.
- Lek **Sovaldi 200 mg granulat powlekany**, w saszetce zawiera 200 mg sofosbuwiru.
- **Pozostałe składniki leku to:** laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu fumaran stearylowy, hypromeloza, makrogol 400, kopolimer metakrylanu amoniowego, talk, kwas stearynowy, sodu laurylosiarczan.

Jak wygląda lek Sovaldi i co zawiera opakowanie

Granulat ma barwę białą lub prawie białą i jest umieszczony w saszetce.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- pudełko tekturowe zawierające 28 saszetek.

Podmiot odpowiedzialny
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 222 62 8702

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>