

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Sovaldi 400 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta.

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

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Sovaldi je indicirano v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (CHC, *chronic hepatitis C*) pri odraslih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

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

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

#### Odmerjanje

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

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

**Preglednica 1: Priporočeno(a) zdravilo(a), ki se daje(jo) sočasno, in trajanje zdravljenja s kombinirano terapijo z zdravilom Sovaldi**

Populacija bolnikov*	Zdravljenje	Trajanje
Bolniki s CHC genotipa 1, 4, 5 ali 6	Zdravilo Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 tednov <sup>a, b</sup>
	Zdravilo Sovaldi + ribavirin  Uporablja se samo za bolnike, ki za zdravljenje peginterferonom alfa niso primerni ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 4.4)	24 tednov
Bolniki s CHC genotipa 2	Zdravilo Sovaldi + ribavirin	12 tednov <sup>b</sup>
Bolniki s CHC genotipa 3	Zdravilo Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 tednov <sup>b</sup>
	Zdravilo Sovaldi + ribavirin	24 tednov
Bolniki s CHC, ki čakajo na presaditev jeter	Zdravilo Sovaldi + ribavirin	Do presaditve jeter <sup>c</sup>

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

*a. Za predhodno zdravljene bolnike z okužbo s HCV genotipa 1 ni podatkov za kombinacijo zdravila Sovaldi, ribavirina in peginterferona alfa (glejte poglavje 4.4).*

*b. Razmisliti je treba o možnem podaljšanju trajanja zdravljenja na več kot 12 tednov, vse do 24 tednov; zlasti za tiste podskupine, ki imajo enega ali več dejavnikov, v preteklosti povezanih z nižjo stopnjo odziva na zdravljenja na podlagi interferona (npr. napredovala fibroza/ciroza, visoke koncentracije virusov ob izhodišču, črnci, genotip ne-CC IL28B, predhodni ničelni odziv na zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom).*

*c. Glejte posebne populacije bolnikov – bolniki, ki čakajo na presaditev jeter spodaj.*

Odmerek ribavirina, če se uporablja v kombinaciji z zdravilom Sovaldi, temelji na telesni masi (< 75 kg = 1.000 mg in ≥ 75 kg = 1.200 mg) in se daje peroralno v dveh razdeljenih odmerkih s hrano.

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

*Prilagajanje odmerka*

Zmanjšanje odmerka zdravila Sovaldi se ne priporoča.

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

Če ima bolnik resne neželene učinke, ki so morebiti povezani z ribavirinom, je treba odmerek ribavirina prilagoditi ali ukiniti, kakor je ustrezno, dokler ni neželeni učinek odpravljen ali postane manj resen. V preglednici 2 so navedene smernice za prilagajanje in ukinitvev odmerka na podlagi bolnikovih koncentracij hemoglobina in srčnega statusa.

**Preglednica 2: Smernice za prilagajanje odmerka ribavirina pri sočasnem dajanju z zdravilom Sovaldi**

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

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

#### *Ukinitiv odmerjanja*

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

#### Posebne populacije bolnikov

##### *Starejši bolniki*

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

##### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka zdravila Sovaldi ni treba prilagajati. Varnost in ustrezen odmerek zdravila Sovaldi nista bila določena pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena stopnja glomerularne filtracije [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ali pri bolnikih z boleznijo ledvic v končni fazi (ESRD, *end stage renal disease*), zaradi katere bolnik potrebuje hemodializo (glejte poglavje 5.2).

##### *Jetrna okvara*

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

##### *Bolniki, ki čakajo na presaditev jeter*

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

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Sovaldi pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Filmsko obložena tableta je za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, naj pogoltnejo celo tableto. Filmsko obložene tablete naj ne žvečijo in ne drobijo, saj ima zdravilna učinkovina grenak okus. Tableta se jemlje s hrano (glejte poglavje 5.2).

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

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Splošno

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

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

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

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

##### Zdravljenje bolnikov z okužbo s HCV genotipa 5 ali 6

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

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

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

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

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

##### Nosečnost in sočasna uporaba z ribavirinom

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

##### Uporaba z močnimi induktorji P-gp

Zdravila, ki so močni induktorji P-glikoproteina (P-gp) v črevesju (npr. rifampicin, šentjanževka [*Hypericum perforatum*], karbamazepin in fenitoin), lahko močno zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Takih zdravil se ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Sovaldi (glejte poglavje 4.5).

##### Ledvična okvara

Varnosti zdravila Sovaldi niso ocenili pri osebah s hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ali ESRD, zaradi katere bolnik potrebuje hemodializo. Poleg tega ustrezni odmerki ni bil določen. Pri uporabi zdravila Sovaldi v kombinaciji z ribavirinom ali s peginterferonom alfa/ribavirinom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin za bolnike s očistkom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min (glejte tudi poglavje 5.2).

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

Podatkov o uporabi zdravila Sovaldi pri bolnikih s sočasno okužbo z virusoma HCV in HBV ni.

## Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Sovaldi se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista bili dokazani.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

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

Sofosbuvir je substrat prenašalca P-gp in proteina rezistence pri raku dojke (BCRP, *breast cancer resistance protein*), GS-331007 pa ni. Zdravila, ki so močni induktorji P-gp v črevesju (npr. rifampicin, šentjanževka, karbamazepin in fenitoin), lahko zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Sovaldi, zato naj se z zdravilom Sovaldi ne uporabljajo (glejte poglavje 4.4). Sočasno dajanje zdravila Sovaldi z zdravili, ki zavirajo P-gp in/ali BCRP, lahko poveča koncentracijo sofosbuvirja v plazmi brez povečanja koncentracije GS-331007 v plazmi, zato se lahko zdravilo Sovaldi daje sočasno z zaviralci P-gp in/ali BCRP. Sofosbuvir in GS-331007 nista zaviralca P-gp in BCRP, zato se ne pričakuje, da bi povečala izpostavljenost zdravilom, ki so substrati teh prenašalcev.

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

## Druge interakcije

Informacije o interakcijah med zdravili za zdravilo Sovaldi z možnimi sočasnimi zdravili so povzete v spodnji preglednici 3 (pri čemer je bil 90-odstotni interval zaupanja (IZ) razmerja geometričnega povprečja najmanjših kvadratov (GLSM, *geometric least-squares mean*) znotraj " $\leftrightarrow$ ", razširjenimi nad " $\uparrow$ " ali razširjenimi pod " $\downarrow$ " vnaprej določenih mej ekvivalentnosti). Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij.

**Preglednica 3: Interakcije med zdravilom Sovaldi in drugimi zdravili**

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, $C_{max}$ , $C_{min}^{a,b}$	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
<b>ANALEPTIKI</b>		
Modafinil	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovano:</i> $\downarrow$ Sofosbuvir $\downarrow$ GS-331007	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Sovaldi z modafinilom zmanjšalo koncentracije sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>a,b</sub> , C <sub>min</sub>	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
<b>ANTIKONVULZANTI</b>		
Karbamazepin Fenitoin Fenobarbital Okskarbazepin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Sovaldi s karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom ali okskarbazepinom zmanjšalo koncentracije sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva. Zdravila Sovaldi se ne sme uporabljati s karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom ali okskarbazepinom, ki so močni črevesni induktorji P-gp (glejte poglavje 4.4).
<b>UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBakterijami</b>		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Sovaldi z rifabutinom ali rifapentinom zmanjšalo koncentracije sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Sovaldi. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva. Zdravila Sovaldi se ne sme uporabljati z rifampicinom, ki je močan črevesni induktor P-gp (glejte poglavje 4.4).
<b>ZELIŠČNI PRIPRAVKI</b>		
Šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Zdravila Sovaldi se ne sme uporabljati s šentjanževko, ki je močan črevesni induktor P-gp (glejte poglavje 4.4).
<b>HCV ANTIVIRAL AGENTS: HCV PROTEASE INHIBITORS</b>		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ali BOC)	Ni podatkov o interakcijah med zdravili, kar zadeva sočasno uporabo zdravila Sovaldi z boceprevirjem ali telaprevirjem.
<b>NARKOTIČNI ANALGETIKI</b>		
Metadon <sup>†</sup> (vzdrževalna terapija z metadonom [30 do 130 mg/dan])	<i>R-metadon</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  <i>S-metadon</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  <i>Sofosbuvir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,95 <sup>c</sup> (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 <sup>c</sup> (1,00; 1,69) C <sub>min</sub> (n/n)  <i>GS-331007</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,73 <sup>c</sup> (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 <sup>c</sup> (0,89; 1,22) C <sub>min</sub> (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in metadona odmerka sofosbuvirja ali metadona ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>a,b</sub> , C <sub>min</sub>	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
Ciklosporin <sup>c</sup> (600 mg enkratni odmerek)	<p><i>Ciklosporin</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C<sub>min</sub> (n/n)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C<sub>min</sub> (n/n)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C<sub>min</sub> (n/n)</p>	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in ciklosporina odmerka sofosbuvirja ali ciklosporina ni treba prilagajati.
Takrolimus <sup>e</sup> (5 mg enkratni odmerek)	<p><i>Takrolimus</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C<sub>min</sub> (n/n)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C<sub>min</sub> (n/n)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C<sub>min</sub> (n/n)</p>	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in takrolimusa odmerka sofosbuvirja ali takrolimusa ni treba prilagajati.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</b>		
Efavirenz <sup>f</sup> (600 mg enkrat na dan) <sup>d</sup>	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C<sub>min</sub> 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (n/n)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (n/n)</p>	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in efavirenza odmerka sofosbuvirja ali efavirenza ni treba prilagajati.



Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
Emtricitabin <sup>f</sup> (200 mg enkrat na dan) <sup>d</sup>	<p><i>Emtricitabin</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (n/n)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (n/n)</p>	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in emtricitabina odmerka sofosbuvirja ali emtricitabina ni treba prilagajati.
Dizoproksiltenofovirat fumarat <sup>f</sup> (300 mg enkrat na dan) <sup>d</sup>	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (n/n)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (n/n)</p>	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in dizoproksiltenofovirat fumarata odmerka sofosbuvirja ali dizoproksiltenofovirat fumarata ni treba prilagajati.
Rilpivirin <sup>f</sup> (25 mg enkrat na dan)	<p><i>Rilpivirin</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C<sub>min</sub> (n/n)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C<sub>min</sub> (n/n)</p>	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in rilpivirina odmerka sofosbuvirja ali rilpivirina ni treba prilagajati.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI PROTEAZE HIV</b>		
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir <sup>f</sup> (800/100 mg enkrat na dan)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C<sub>min</sub> (n/n)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C<sub>min</sub> (n/n)</p>	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in darunavirja odmerka sofosbuvirja ali darunavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Sovaldi
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI INTEGRAZE</b>		
Raltegravir <sup>f</sup> (400 mg dvakrat na dan)	<i>Raltegravir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)  <i>Sofosbuvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C <sub>min</sub> (n/n)  <i>GS-331007</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C <sub>min</sub> (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in raltegravirja odmerka sofosbuvirja ali raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>PERORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
Norgestimat/etinilestradiol	<i>Norgestromin</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C <sub>min</sub> (n/n)  <i>Norgestrel</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C <sub>min</sub> (n/n)  <i>Etinilestradiol</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C <sub>min</sub> (n/n)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja in norgestimata/etinilestradiola odmerka norgestimata/etinilestradiola ni treba prilagajati.

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

a. Povprečno razmerje (90-odstotni IZ) farmakokinetike sočasno uporabljenih zdravil s sofosbuvirjem ali brez njega in povprečno razmerje sofosbuvirja in GS-331007 s sočasno uporabljenimi zdravili ali brez njih. Ni učinka = 1,00

b. Vse študije interakcij so opravili pri zdravih prostovoljcih

c. Primerjava temelji na zgodovinskih kontrolnih podatkih

d. Uporabljeno kot zdravilo Atripla

e. Meje bioekvivalence 80 %-125 %

f. Meje ekvivalence 70 %-143 %

Zdravila, ki so močni induktorji P-gp v črevesju (rifampicin, šentjanževka, karbamazepin in fenitoin), lahko močno zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek. Zaradi tega se sofosbuvirja ne sme uporabljati z drugimi znanimi induktorji P-gp.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

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

### Nosečnost

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

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

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

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

### Dojenje

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

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

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

### Plodnost

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

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

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

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem s sofosbuvirjem v kombinaciji z ribavirinom ali s peginterferonom alfa in ribavirinom so bili neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali, skladni s pričakovanim profilom varnosti zdravljenja z ribavirinom in peginterferonom alfa, brez povečanja pogostnosti ali resnosti pričakovanih neželenih učinkov zdravila.

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

Delež oseb, ki so zaradi neželenih učinkov trajno prekinile zdravljenje, je bil 1,4 % oseb, ki so prejemale placebo, 0,5 % oseb, ki so 12 tednov prejemale sofosbuvir + ribavirin, 0 % oseb, ki so 16 tednov prejemale sofosbuvir + ribavirin, 11,1 % oseb, ki so 24 tednov prejemale peginterferon alfa + ribavirin in 2,4 % oseb, ki so 12 tednov prejemale sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

### Neželeni učinki v obliki preglednice

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

Pri uporabi sofosbuvirja v kombinaciji z ribavirinom ali v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom so ugotovili naslednje neželene učinke zdravila (preglednica 4). Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) ali zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

**Preglednica 4: Neželeni učinki zdravila, identificirani pri sofosbuvirju v kombinaciji z ribavirinom ali s peginterferonom alfa in ribavirinom**

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

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa

### Druge posebne populacije

#### *Sočasna okužba z virusoma HIV in HCV*

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

#### *Bolniki, ki čakajo na presaditev jeter*

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

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravilo z direktnim delovanjem na viruse; oznaka ATC: **še ni bila dodeljena**

#### Mehanizem delovanja

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

#### Protivirusna aktivnost

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

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

#### Odpornost

##### *V celični kulturi*

Replikoni HCV z zmanjšano dovzetnostjo za sofosbuvir so bili izbrani v celični kulturi za več genotipov, vključno z 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a in 6a. Zmanjšana dovzetnost za sofosbuvir je bila povezana s primarno substitucijo S282T v polimerazi NS5B v vseh preučevanih genotipih replikona. Usmerjena mutageneza substitucije S282T v replikonih 8 genotipov je doprinesla k 2- do 18-krat

zmanjšani dovzetnosti za sofosbuvir in zmanjšala replikacijsko sposobnost virusa za 89 % do 99 % v primerjavi z ustreznim nemutiranim tipom virusa. V biokemičnem testu je rekombinantna polimeraza NS5B genotipov 1b, 2a, 3a in 4a z izraženo substitucijo S282T pokazala zmanjšano dovzetnost za GS-461203 v primerjavi z nemutiranimi tipi virusa.

#### *V kliničnih študijah*

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

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

#### Učinki izhodiščnega polimorfizma HCV na izid zdravljenja

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

#### Navzkrižna odpornost

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

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

Vrednosti RNA HCV v plazmi so izmerili med kliničnimi študijami s testom COBAS TaqMan za virus HCV (različica 2.0), za uporabo s sistemom High Pure System. Test je imel spodnjo mejo

kvantifikacije (LLOQ, *lower limit of quantification*) 25 i.e./ml. Trajni virološki odziv (SVR, *sustained virologic response*) je bil primarni opazovani dogodek za ugotovitev stopnje ozdravljenja HCV za vse študije, ki je bil opredeljen kot RNA HCV manj kot LLOQ 12 tednov po koncu zdravljenja (SVR12).

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

*Osebe, ki se predhodno še niso zdravile – NEUTRINO (študija 110)*

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

Mediana starost zdravljenih oseb (n = 327) je bila 54 let (razpon: 19 do 70); 64 % oseb je bilo moških; 79 % je bilo belcev; 17 % je bilo črncev; 14 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil 29 kg/m<sup>2</sup> (razpon: 18 do 56 kg/m<sup>2</sup>); 78 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od 6 log<sub>10</sub> i.e./ml; 17 % jih je imelo cirozo; 89 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 11 % jih je imelo HCV genotipa 4, 5 ali 6. V preglednici 5 so predstavljene stopnje odziva za skupino, zdravljeno s sofosbuvirjem + peginterferonom alfa + ribavirinom.

#### **Preglednica 5: Stopnje odziva v študiji NEUTRINO**

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

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

b. Med drugo so bile vključene osebe, ki niso dosegle SVR12 in niso izpolnjevale kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

Stopnje odzivov za izbrane podskupine so prisotne v preglednici 6.

#### **Preglednica 6: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine v študiji NEUTRINO**

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

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

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

#### Klinične študije pri osebah s kroničnim hepatitisom C genotipa 2 in 3

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

Študija FISSION je bila randomizirana, odprta, z aktivno učinkovino kontrolirana študija, v kateri so ocenili 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem in ribavirinom v primerjavi s 24-tedenskim zdravljenjem s peginterferonom alfa 2a in ribavirinom za zdravljenje bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili, z okužbo s HCV genotipa 2 ali 3. Odmerki ribavirina, ki so jih uporabili v kraku

sofosbuvir + ribavirin, so temeljili na telesni masi in so bili 1.000-1.200 mg/dan, v kraku peginterferon alfa 2a + ribavirin pa 800 mg/dan, neodvisno od telesne mase. Osebe so bile randomizirane v razmerju 1:1 in stratificirane glede na cirozo (prisotnost v primerjavi z odsotnostjo), genotip HCV (2 v primerjavi s 3) in raven RNA HCV ob izhodišču (< 6 log<sub>10</sub> i.e./ml v primerjavi z ≥ 6 log<sub>10</sub> i.e./ml). Osebe s HCV genotipa 2 ali 3 so bile vključene v razmerju približno 1:3.

Mediana starost zdravljenih oseb (n = 499) je bila 50 let (razpon: 19 do 77); 66 % oseb je bilo moških; 87 % je bilo belcev; 3 % je bilo črncev; 14 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil 28 kg/m<sup>2</sup> (razpon: 17 do 52 kg/m<sup>2</sup>); 57 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od 6 log<sub>10</sub> i.e./ml; 20 % jih je imelo cirozo; 72 % jih je imelo HCV genotipa 3. V preglednici 7 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljene s sofosbuvirjem + ribavirinom in peginterferonom alfa + ribavirinom.

**Preglednica 7: Stopnje odziva v študiji FISSION**

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

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

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

c. Med drugo so bile vključene osebe, ki niso dosegle SVR12 in niso izpolnjevale kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

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

Stopnje odziva za osebe s cirozo ob izhodišču so predstavljene v preglednici 8 po genotipu HCV.

**Preglednica 8: Stopnje SVR12 po cirozi in genotipu v študiji FISSION**

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

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

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

Študija POSITRON je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, v kateri so ocenili 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem in ribavirinom (n = 207) v primerjavi s placebom (n = 71) pri osebah, ki interferona ne prenašajo oz. niso primerne ali voljne. Osebe so bile randomizirane v razmerju 3:1 in stratificirane glede na cirozo (prisotnost v primerjavi z odsotnostjo).

Mediana starost zdravljenih oseb (n = 278) je bila 54 let (razpon: 21 do 75); 54 % oseb je bilo moških; 91 % je bilo belcev; 5 % je bilo črncev; 11 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil 28 kg/m<sup>2</sup> (razpon: 18 do 53 kg/m<sup>2</sup>); 70 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od 6 log<sub>10</sub> i.e./ml; 16 % jih je imelo cirozo; 49 % jih je imelo HCV genotipa 3. Razmerje med osebami, ki so interferona niso prenašale, niso bile primerne oz. volje, je bilo 9 %, 44 % in 47 %. Največ oseb se predhodno še niso zdravili zaradi HCV (81,3 %). V preglednici 9 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljenje s sofosbuvirjem + ribavirinom in za placebo.



**Preglednica 9: Stopnje odziva v študiji POSITRON**

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

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

b. Med drugo so bile vključene osebe, ki niso dosegle SVR12 in niso izpolnjevale kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

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

V preglednici 10 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo in razvrstitev glede na interferon.

**Preglednica 10: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine po genotipu v študiji POSITRON**

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

*Predhodno zdravljeni odrasli – študija FUSION (študija 108)*

Študija FUSION je bila randomizirana, dvojno slepa študija, v kateri so ocenili 12- ali 16-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem in ribavirinom pri osebah, ki niso dosegle SVR s predhodnim zdravljenjem na podlagi interferona (osebe z relapsom ali neodzivne osebe). Osebe so bile randomizirane v razmerju 1:1 in stratificirane glede na cirozo (prisotnost v primerjavi z odsotnostjo) in genotip HCV (2 v primerjavi s 3).

Mediana starost zdravljenih oseb ( $n = 201$ ) je bila 56 let (razpon: 24 do 70); 70 % oseb je bilo moških; 87 % je bilo belcev; 3 % je bilo črncev; 9 % je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla; povprečni indeks telesne mase je bil  $29 \text{ kg/m}^2$  (razpon: 19 do  $44 \text{ kg/m}^2$ ); 73 % jih je imelo ravni RNA HCV ob izhodišču višje od  $6 \log_{10} \text{ i.e./ml}$ ; 34 % jih je imelo cirozo; 63 % jih je imelo HCV genotipa 3; 75 % jih je imelo predhodno relaps. V preglednici 11 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljene s sofosbuvirjem + ribavirinom za 12 tednov in 16 tednov.

**Preglednica 11: Stopnje odziva v študiji FUSION**

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

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

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

c. Med drugo so bile vključene osebe, ki niso dosegle SVR12 in niso izpolnjevale kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

V preglednici 12 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo in odziv na predhodno zdravljenje HCV.

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

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

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

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

Mediana starost zdravljenih oseb (n = 419) je bila 51 let (razpon: 19 do 74); 60 % oseb je bilo moških; mediani indeks telesne mase je bil 25 kg/m<sup>2</sup> (razpon: 17 do 44 kg/m<sup>2</sup>); povprečna raven RNA HCV ob izhodišču je bila 6,4 log<sub>10</sub> i.e./ml; 21 % jih je imelo cirozo; 78 % jih je imelo HCV genotipa 3; 65 % jih je imelo predhodno relaps. V preglednici 13 so predstavljene stopnje odziva za skupine, zdravljene s sofosbuvirjem + ribavirinom za 12 tednov in 24 tednov.

V preglednici niso vključene osebe, ki so dobivale placebo, saj nobena ni dosegla SVR12.

**Preglednica 13: Stopnje odziva v študiji VALENCE**

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

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

b. Med drugo so bile vključene osebe, ki niso dosegle SVR12 in niso izpolnjevale kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

V preglednici 14 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo in izpostavljenost predhodnemu zdravljenju HCV.

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

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

#### *Ujemanje med SVR12 in SVR24*

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

#### Klinična učinkovitost in varnost pri posebnih populacijah

##### *Bolniki s sočasno okužbo z virusoma HCV in HIV – PHOTON-1 (študija 123)*

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

V preglednici 15 so predstavljene stopnje odziva po genotipu in izpostavljenost predhodnemu zdravljenju HCV.

**Preglednica 15: Stopnje odziva v študiji PHOTON-1**

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

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

b. Med drugo so bile vključene osebe, ki niso dosegle SVR12 in niso izpolnjevale kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

V preglednici 16 je predstavljena analiza za podskupine, razmejene po genotipu, glede na cirozo.

**Preglednica 16: Stopnje SVR12 za izbrane podskupine po genotipu v študiji PHOTON-1**

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

#### *Bolniki, ki čakajo na presaditev jeter – študija 2025*

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

**Preglednica 17: Virološki odziv po presaditvi pri osebah s RNA HCV < LLOQ v času presaditve jeter**

	<b>12. teden po presaditvi (pTVR)<sup>b</sup></b>
Virološki odziv pri osebah, primernih za ocenitev <sup>a</sup>	23/37 (62 %)

a. Osebe, primerne za ocenitev, so opredeljene kot osebe, ki so v času vmesne analize dosegle specificirano časovno točko.

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

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

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

V naslednjih preglednicah (preglednica 18 do preglednice 21) so predstavljeni podatki študij 2. faze in 3. faze, ki so pomembni za odmerjanje in bodo zdravnikom pomagali pri določanju najboljšega režima za posamezne bolnike.

#### **Preglednica 18: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipa 1**

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

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

a. Za predhodno zdravljenih bolnikov z okužbo HCV genotipa 1 ni podatkov za kombinacijo sofosbuvirja, peginterferona alfa in ribavarina. Razmisliti je treba o zdravljenju teh bolnikov in morebitnem podaljšanju trajanja zdravljenja s sofosbuvirjem, peginterferonom alfa in ribavarinom na več kot 12 tednov, vse do 24 tednov; zlasti za tiste podskupine, ki imajo enega ali več dejavnikov, v preteklosti povezanih z nižjo stopnjo odziva na zdravljenja na podlagi interferona (predhodni ničelni odziv na zdravljenje s peginterferonom alfa in ribavirinom, napredovala fibroza/ciroza, visoke koncentracije virusov ob izhodišču, črnci, genotip ne-CC IL28B).

b. To so raziskovalne študije ali študije 2. faze. Izide je treba razlagati previdno, saj so števila oseb majhna, na stopnje SVR pa lahko vpliva izbira bolnikov.

c. Zbirni podatki iz obeh študij.

#### **Preglednica 19: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipa 2**

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

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno zdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj <sup>a</sup>	93 % (14/15)
		Brez ciroze <sup>a</sup>	92 % (12/13)
		Ciroza <sup>a</sup>	100 % (2/2)
Predhodno nezdravljeni (ELECTRON <sup>b</sup> in PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj <sup>c</sup>	96 % (25/26)
Predhodno zdravljeni (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj	96 % (22/23)
		Brez ciroze	100 % (9/9)
		Ciroza	93 % (13/14)

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

a. Ti podatki so predhodni.

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

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

### Preglednica 20: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipa 3

Populacija bolnikov (številka/ime študije)	Režim/trajanje	Podskupina	Stopnja SVR12 % (n/N)
Predhodno nezdravljeni (FISSION)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	56 % (102/183)
		Brez ciroze	61 % (89/145)
		Ciroza	34 % (13/38)
Interferona ne prenašajo, niso primerni ali niso voljni (POSITRON)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	61 % (60/98)
		Brez ciroze	68 % (57/84)
		Ciroza	21 % (3/14)
Predhodno zdravljeni (FUSION)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	30 % (19/64)
		Brez ciroze	37 % (14/38)
		Ciroza	19 % (5/26)
Predhodno zdravljeni (FUSION)	SOF+RBV 16 tednov	Skupaj	62 % (39/63)
		Brez ciroze	63 % (25/40)
		Ciroza	61 % (14/23)
Predhodno nezdravljeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj	93 % (98/105)
		Brez ciroze	94 % (86/92)
		Ciroza	92 % (12/13)
Predhodno zdravljeni (VALENCE)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj	77 % (112/145)
		Brez ciroze	85 % (85/100)
		Ciroza	60 % (27/45)
Predhodno nezdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 tednov	Skupaj	67 % (28/42)
		Brez ciroze	67 % (24/36)
		Ciroza	67 % (4/6)
Predhodno zdravljeni s sočasno okužbo s HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 tednov	Skupaj <sup>a</sup>	92 % (12/13)
		Brez ciroze <sup>a</sup>	100 % (8/8)
		Ciroza <sup>a</sup>	80 % (4/5)
Predhodno nezdravljeni (ELECTRON <sup>b</sup> in PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj <sup>c</sup>	97 % (38/39)
Predhodno zdravljeni (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 tednov	Skupaj	83 % (20/24)
		Brez ciroze	83 % (10/12)
		Ciroza	83 % (10/12)

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

a. Ti podatki so predhodni.

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

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

**Preglednica 21: Izidi glede na režim zdravljenja in trajanje zdravljenja, primerjava med študijami pri okužbi s HCV genotipov 4, 5 in 6**

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

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

#### *Pediatrična populacija*

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s sofosbuvirjem za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

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

#### Absorpcija

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

#### *Učinki hrane*

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

#### Porazdelitev

Sofosbuvir ni substrat za jetrne prenašalce, vključno s transportnim polipeptidom organskih anionov (OATP, *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1 ali 1B3. Čeprav se aktivno tubularno izloča, GS-331007 ni substrat ali zaviralec za ledvične prenašalce, vključno s prenašalcem organskih anionov (OAT, *organic anion transporter*) 1 ali 3, prenašalcem organskih kationov (OCT, *organic cation transporter*) 2, MRP2, P-gp, BCRP ali MATE1.

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

#### Biotransformacija

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

refosforilati in ki *in vitro* ni aktiven proti HCV. Sofosbuvir in GS-331007 nista substrata ali zaviralca UGT1A1 ali encimov CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6.

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

#### Izločanje

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

#### Linearnost/nelinearnost

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

#### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

##### *Spol in rasa*

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

##### *Starejši bolniki*

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

##### *Ledvična okvara*

Farmakokinetiko sofosbuvirja so preučili pri osebah, negativnih za HCV, z blago (eGFR  $\geq$  50 in < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zmerno (eGFR  $\geq$  30 in < 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) in hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ter pri osebah z ESRD, zaradi katere bolnik potrebuje hemodializo, po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja. V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic (eGFR > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je bila vrednost AUC<sub>0-inf</sub> za sofosbuvir za 61 % višja pri osebah z blago, za 107 % pri osebah z zmerno in za 171 % s hudo ledvično okvaro, medtem ko je bila vrednost AUC<sub>0-inf</sub> za GS-331007 višja za 55 %, 88 % oz. za 451 %. Pri osebah z ESRD je bila v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic vrednost AUC<sub>0-inf</sub> sofosbuvirja za 28 % višja pri odmerjanju sofosbuvirja 1 uro pred hemodializo v primerjavi s 60 % višjo vrednostjo pri odmerjanju sofosbuvirja 1 uro po hemodializi. AUC<sub>0-inf</sub> GS-331007 pri osebah z ESRD ni bilo mogoče zanesljivo določiti. Vendar pa podatki kažejo vsaj 10-krat oz. 20-krat večjo izpostavljenost GS-331007 pri osebah z ESRD v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic pri dajanju zdravila Sovaldi 1 uro pred hemodializo oz. 1 uro po njej.

Hemodializa lahko učinkovito odstrani (53-odstotno ekstrakcijsko razmerje) prevladujoči cirkulirajoči presnovek GS-331007. S 4-urno hemodializo se je izločilo približno 18 % uporabljenega odmerka. Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati. Varnosti zdravila Sovaldi niso ocenili pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali ESRD (glejte poglavje 4.4).

##### *Jetrna okvara*

Farmakokinetiko sofosbuvirja so proučili po 7-dnevnem odmerjanju 400 mg sofosbuvirja pri osebah, okuženih s HCV, z zmerno in hudo jetrno okvaro (stopnja B ali C po CPT). V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter je bila vrednost AUC<sub>0-24</sub> za sofosbuvir za 126 % višja pri zmerni jetrni okvari in za 143 % višja pri hudi jetrni okvari, medtem ko je bila vrednost AUC<sub>0-24</sub> za GS-331007



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

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetike sofosbuvirja in GS-331007 pri pediatričnih osebah niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

manitol (E421)  
mikrokristalna celuloza (E460(i))  
premrežen natrijev karmelozat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350 (E1521)

smukec (E553b)

rumeni železov oksid (E172)

#### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

#### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

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

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle, ki vsebujejo 1 plastenko z 28 filmsko obloženimi tabletami in škatle, ki vsebujejo 84 (3 plastenke po 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

Velika Britanija

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

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## **PRILOGA II**

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

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Gilead Sciences Limited  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irška

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

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

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

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**OZNAČEVANJE NA NALEPKI PLASTENKE IN ŠKATLI**

**1. IME ZDRAVILA**

Sovaldi 400 mg filmsko obložene tablete  
sofosbuvir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Velika Britanija

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

EU/1/13/894/001 28 filmsko obloženih tablet  
EU/1/13/894/002 84 (3 plastenke po 28) filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sovaldi [samo zunanja ovojnina]

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Sovaldi 400 mg filmsko obložene tablete sofosbuvir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

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

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

#### **Kaj vsebuje navodilo**

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

### **1. Kaj je zdravilo Sovaldi in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Sovaldi vsebuje zdravilno učinkovino sofosbuvir, ki se daje za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C pri odraslih, starih 18 let in več.

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

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

- z ribavirinom ali
- s peginterferonom alfa in ribavirinom

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

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sovaldi**

#### **Ne jemljite zdravila Sovaldi**

- če ste alergični na sofosbuvir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).

→ Če to velja za vas, o tem takoj obvestite zdravnika.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

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

- imate poleg hepatitisa C tudi druge težave z jetri, npr. če čakate na presaditev jeter
- imate hepatitis B, saj vas bo morda zdravnik spremljal bolj skrbno
- imate težave z ledvicami. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če imate hude težave z ledvicami ali če ste na ledvični dializi, saj učinkov zdravila Sovaldi na bolnike s hudimi težavami z ledvicami niso v celoti preučili.

### **Krvne preiskave**

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

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

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila **ne dajajte** otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Uporabe zdravila Sovaldi pri otrocih in mladostnikih niso preučili.

### **Druga zdravila in zdravilo Sovaldi**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zeliščne pripravke in zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Zdravila Sovaldi še zlasti ne jemljite, če uporabljate katero od naslednjih zdravil:

- rifampicin (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo)
- šentjanževko (*Hypericum perforatum* – zeliščni pripravek, ki se uporablja za zdravljenje depresije)
- karbamazepin in fenitoin (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov)

Razlog je v tem, ker bo morda v tem primeru zdravilo Sovaldi slabše delovalo.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in kontracepcija**

Nosečnosti med uporabo zdravila Sovaldi skupaj z ribavirinom se je treba izogniti. Ribavirin lahko močno poškoduje nerojenega otroka. Zato morate vi in vaš partner sprejeti posebne ukrepe pri spolni aktivnosti, če obstaja kakršna koli možnost, da pride do nosečnosti.

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

### **Dojenje**

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

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pri jemanju zdravila Sovaldi skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s hepatitisom C so bolniki poročali o utrujenosti, omotičnosti, zamegljenem vidu in zmanjšani pozornosti. Če imate katerega od teh neželenih učinkov, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

### **3. Kako jemati zdravilo Sovaldi**

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

#### **Priporočeni odmerek**

Priporočeni odmerek je **ena tableta enkrat na dan** s hrano. Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo Sovaldi.

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

Zdravilo Sovaldi vedno jemljite v kombinaciji z drugimi zdravili proti hepatitisu C.

Če bruhate **manj kot 2 uri** po uporabi zdravila Sovaldi, vzemite še eno tableto. Če bruhate **več kot 2 uri** po uporabi zdravila, ne vzemite še ene tablete do naslednje načrtovane tablete.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sovaldi, kot bi smeli**

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

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Sovaldi**

Pomembno je, da odmerka tega zdravila ne pozabite vzeti.

Če pozabite vzeti odmerek:

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

#### **Ne prenehajte jemati zdravila Sovaldi**

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

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

### **4. Možni neželeni učinki**

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

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

#### **Zelo pogosti neželeni učinki**

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

- povečana telesna temperatura, mrzlica, gripi podobni simptomi
- driska, siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje

- nespečnost (insomnija)
- občutek utrujenosti in razdražljivosti
- glavobol
- izpuščaji, srbeča koža
- izguba apetita
- občutek omotičnosti
- skleče in boleče mišice, bolečine v sklepih
- zasoplost, kašelj

*Krvne preiskave lahko pokažejo tudi:*

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

### **Pogosti neželeni učinki**

*(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)*

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

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

### **Poročanje o neželenih učinkih**

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

## **5. Shranjevanje zdravila Sovaldi**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Sovaldi

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

*Filmska obloga:*

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

### Izgled zdravila Sovaldi in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so rumene tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni in »7977« na drugi strani.

Vsaka platenka vsebuje sušilno sredstvo iz silikagela, ki ga morate hraniti v plastenki za zaščito tablet. Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle, ki vsebujejo 1 platenko z 28 filmsko obloženimi tabletami in škatle s 84 (3 platenke po 28) filmsko obloženimi tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Velika Britanija

### Izdelovalec

Gilead Sciences Limited  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irska

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 222 191 546

#### **Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**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 International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 1223 897555

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

**Malta**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**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 International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**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**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 1223 897555

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

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