

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sovaldi 400 mg comprimate filmate
Sovaldi 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sovaldi 400 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg.

Sovaldi 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Sovaldi 400 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, în formă de capsulă, de culoare galbenă, cu dimensiunile de aproximativ 20 mm x 9 mm, marcat cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „7977” pe cealaltă față.

Sovaldi 200 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, în formă ovală, de culoare galbenă, cu dimensiunile de aproximativ 15 mm x 8 mm, marcat cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „200” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sovaldi este indicat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică împotriva genotipurilor virusului hepatitic C (VHC), vezi pct. 4.4 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Sovaldi trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratarea pacienților cu HCC.

Doze

Doza de Sovaldi recomandată la adulți este de un comprimat de 400 mg, administrat oral, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2).

Doza recomandată de Sovaldi la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste este bazată pe greutatea corporală (așa cum se detaliază în Tabelul 2). Sovaldi trebuie luat împreună cu alimente (vezi pct. 5.2).

Sovaldi sub formă de granule orale este disponibil pentru tratamentul de lungă durată al infecției cu VHC la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste care au dificultăți în înghițirea comprimatelor filmate. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Sovaldi 150 mg sau 200 mg granule.

Sovaldi trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente. Nu este recomandată administrarea de Sovaldi în monoterapie (vezi pct. 5.1). Consultați și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele utilizate în asociere cu Sovaldi. Recomandările privind medicamentul(ele) administrat(e) concomitent și durata tratamentului cu Sovaldi în asociere cu alte medicamente sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind medicamentul(ele) administrat(e) concomitent și durata tratamentului la adulți, adolescenți și copii tratați cu Sovaldi în asociere cu alte medicamente

Populația de pacienți*	Tratament	Durata
Pacienți adulți cu HCC de genotip 1, 4, 5 sau 6	Sovaldi + ribavirină ^c + peginterferon alfa	12 săptămâni ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirină ^c A se utiliza numai la pacienții care sunt neeligibili pentru sau prezentând intoleranță la peginterferon alfa (vezi pct. 4.4).	24 săptămâni
Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste cu HCC de genotip 2	Sovaldi ^d + ribavirină ^{c, e}	12 săptămâni ^b
Pacienți adulți cu HCC de genotip 3	Sovaldi + ribavirină ^c + peginterferon alfa	12 săptămâni ^b
	Sovaldi + ribavirină ^c	24 săptămâni
Adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste cu HCC de genotip 3	Sovaldi ^d + ribavirină ^c	24 săptămâni
Pacienți adulți cu HCC în așteptarea transplantului hepatic	Sovaldi + ribavirină ^c	Până la transplantul hepatic ^f

* Include pacienții infectați concomitent cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

- Pentru pacienții prezentând infecție cu VHC de genotip 1, tratați anterior, nu există date cu privire la utilizarea de Sovaldi în asociere cu ribavirină și peginterferon alfa (vezi pct. 4.4).
- Trebuie avută în vedere posibila extindere a tratamentului la peste 12 săptămâni, până la un maxim de 24 săptămâni, în special la subgrupurile de pacienți prezentând unul sau mulți factori cunoscuți a se asocia cu rate reduse de răspuns la tratamentele pe bază de interferon (de exemplu fibroză/ciroză avansate, concentrații virale crescute la momentul inițial, rasă neagră, genotip non-C/C pentru gena IL28B, absența unui răspuns anterior la tratamentul cu peginterferon alfa și ribavirină).
- Adulți: doza de ribavirină bazată pe greutatea corporală (<75 kg = 1000 mg și ≥75 kg = 1200 mg); administrată oral, divizată în două prize, împreună cu alimente.
- Vezi Tabelul 2 pentru recomandările de doze bazate pe greutatea corporală pentru Sovaldi la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste.
- Vezi Tabelul 3 pentru recomandările de doze bazate pe greutatea corporală pentru ribavirină la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste.
- Vezi „Grupe speciale de pacienți” – „Pacienți în așteptarea transplantului hepatic” mai jos.

Tabelul 2: Doze la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste care utilizează comprimatele Sovaldi*

Greutate corporală (kg)	Administrarea comprimatelor Sovaldi	Doză zilnică de sofosbuvir
≥35	un comprimat de 400 mg o dată pe zi sau două comprimate de 200 mg o dată pe zi	400 mg/zi
între 17 și <35	un comprimat de 200 mg o dată pe zi	200 mg/zi

* De asemenea, Sovaldi este disponibil sub formă de granule pentru utilizare la copii și adolescenți cu HCC cu vârsta de 3 ani și peste (vezi pct. 5.1). La pacienții cu greutatea corporală <17 kg nu se recomandă administrarea de comprimate. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Sovaldi 150 mg sau 200 mg granule.

La adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste se recomandă următoarele doze de ribavirină, doza de ribavirină fiind utilizată divizată, în două prize zilnice și se administrează împreună cu alimente:

Tabelul 3: Îndrumări pentru stabilirea dozelor de ribavirină la administrarea în asociere cu Sovaldi la adolescenți și copii infectați cu VHC, cu vârsta de 3 ani și peste

Greutate corporală kg (livre)	Doza zilnică de RBV*
<47 (<103)	15 mg/kg/zi
47-49 (103-108)	600 mg/zi
50-65 (110-143)	800 mg/zi
66-80 (145-176)	1000 mg/zi
>81 (178)	1200 mg/zi

* Doza zilnică de ribavirină depinde de greutatea corporală și se administrează oral, divizată în două prize, împreună cu alimente.

În ceea ce privește administrarea concomitentă cu alte medicamente antivirale împotriva VHC, cu acțiune directă, vezi pct. 4.4.

Modificarea dozei la adulți

Nu este recomandată reducerea dozei de Sovaldi.

Dacă se utilizează sofosbuvirul în asociere cu peginterferon alfa și un pacient prezintă o reacție adversă gravă, posibil asociată cu administrarea acestui medicament, doza de peginterferon alfa trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa pentru informații suplimentare privind modalitatea de a reduce doza de peginterferon alfa și/sau de a întrerupe administrarea acestui medicament.

Dacă un pacient prezintă o reacție adversă gravă, posibil asociată cu administrarea de ribavirină, doza de ribavirină trebuie modificată sau administrarea trebuie întreruptă, în funcție de necesitate, până ce reacția adversă se remite sau scade în severitate. Tabelul 4 prezintă recomandări privind modificările dozei și întreruperea administrării, în funcție de concentrația de hemoglobină și de statusul cardiac al pacientului.

Tabelul 4: Recomandări privind modificarea dozei de ribavirină în cazul administrării concomitente de Sovaldi la adulți

Valorile analizelor de laborator	Doza de ribavirină se reduce la 600 mg/zi dacă:	Administrarea ribavirinei se întrerupe dacă:
Hemoglobina la pacienții fără afecțiuni cardiace	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina la pacienții cu afecțiuni cardiace stabile în antecedente	hemoglobina scade cu ≥ 2 g/dl în decursul oricărei perioade de tratament de 4 săptămâni	<12 g/dl în pofida administrării unei doze reduse timp de 4 săptămâni

După întreruperea ribavirinei din cauza unor rezultate anormale ale analizelor de laborator sau unor manifestări clinice, se poate încerca reinițierea tratamentului cu ribavirină, cu o doză de 600 mg zilnic, care poate fi ulterior crescută la 800 mg zilnic. Nu se recomandă creșterea dozei până la doza prescrisă inițial (1000 mg până la 1200 mg zilnic).

Modificarea dozei la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste

Nu este recomandată reducerea dozei de Sovaldi.

Dacă un pacient prezintă o reacție adversă gravă, posibil asociată cu administrarea de ribavirină, doza de ribavirină trebuie modificată sau administrarea trebuie întreruptă, în funcție de necesitate, până ce reacția adversă se remite sau scade în severitate. Consultați informațiile de prescriere pentru ribavirină pentru îndrumări privind modificarea dozei sau întreruperea administrării.

Întreruperea administrării

Dacă se întrerupe definitiv administrarea celorlalte medicamente utilizate în asociere cu Sovaldi, administrarea de Sovaldi trebuie, de asemenea, întreruptă (vezi pct. 4.4).

Vărsăturile și dozele omise

Pacienții trebuie instruiți să administreze o doză suplimentară dacă apar vărsături în interval de 2 ore de la administrarea dozei. Dacă vărsăturile apar la mai mult de 2 ore după administrarea dozei, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Aceste recomandări se bazează pe cinetica absorbției sofosbuvirului și a GS-331007, care sugerează că cea mai mare parte a dozei este absorbită în interval de 2 ore după administrare.

Dacă se omite o doză și au trecut maximum 18 ore de la ora obișnuită de administrare, pacienții trebuie instruiți să administreze doza cât mai curând posibil și apoi, următoarea doză trebuie luată la ora obișnuită. Dacă au trecut mai mult de 18 ore, pacienții trebuie instruiți să aștepte și să administreze următoarea doză la ora obișnuită. Pacienții trebuie sfătuiți să nu administreze o doză dublă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Sovaldi la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] <30 ml/minut și 1,73 m²) și cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care necesită hemodializă. Sovaldi poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Sovaldi la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasele A, B sau C conform clasificării Child-Pugh-Turcotte [CPT]) (vezi pct. 5.2). Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea medicamentului Sovaldi la pacienții cu ciroză hepatică decompensată.

Pacienți în așteptarea transplantului hepatic

Durata administrării de Sovaldi la pacienți în așteptarea transplantului hepatic trebuie să se bazeze pe o evaluare a beneficiilor și riscurilor potențiale pentru fiecare pacient (vezi pct. 5.1).

Pacienți adulți cărora li s-a efectuat transplant hepatic

Sovaldi în asociere cu ribavirină este recomandat timp de 24 săptămâni la pacienții cărora li s-a efectuat transplant hepatic. La adulți, este recomandată o doză inițială de ribavirină de 400 mg administrată oral, divizată în două prize, împreună cu alimente. Dacă doza inițială de ribavirină este bine tolerată, doza poate fi stabilită treptat până la un maxim de 1000 - 1200 mg pe zi (1000 mg pentru pacienții care cântăresc <75 kg și 1200 mg pentru pacienții care cântăresc ≥75 kg). Dacă doza inițială de ribavirină nu este bine tolerată, doza trebuie redusă, după cum este indicat din punct de vedere clinic, pe baza valorilor hemoglobinei (vezi pct. 5.1).

Copii cu vârstă <3 ani

Siguranța și eficacitatea Sovaldi la copii cu vârstă <3 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Pacienții trebuie sfătuiți să înghită comprimatul(ele) întreg(i). Comprimatul(ele) filmat(e) nu trebuie mestecat(e) sau zdrobit(e), din cauza gustului amar al substanței active. Comprimatul(ele) trebuie luat(e) împreună cu alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Medicamentele care sunt inductori puternici ai glicoproteinei-P (gp-P) la nivel intestinal (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină și sunătoare). Administrarea concomitentă va determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir și poate duce la pierderea eficacității Sovaldi (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Nu se recomandă administrarea de Sovaldi în monoterapie; acest medicament trebuie prescris în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C. Dacă se întrerupe definitiv administrarea celorlalte medicamente utilizate în asociere cu Sovaldi, administrarea de Sovaldi trebuie, de asemenea, întreruptă (vezi pct. 4.2). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele prescrise concomitent, înaintea inițierii tratamentului cu Sovaldi.

Bradicardie severă și bloc la nivel cardiac

Au fost observate cazuri cu risc vital de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează în asociere cu amiodarona. În general, bradicardia a apărut în decurs de câteva ore până la câteva zile, dar cazuri cu o durată mai mare până la debut au fost observate mai ales până la 2 săptămâni după începerea tratamentului pentru VHC.

Amiodarona trebuie utilizată la pacienții cărora li se administrează Sovaldi doar atunci când alte tratamente alternative cu medicamente antiaritmice nu sunt tolerate sau sunt contraindicate.

Dacă se consideră că este necesară utilizarea concomitentă a amiodaronei, se recomandă ca pacienții să fie supuși unei monitorizări cardiace în condiții de spitalizare în primele 48 ore de administrare concomitentă, după care monitorizarea în ambulatoriu sau automonitorizarea frecvenței cardiace trebuie să aibă loc zilnic, cel puțin în primele 2 săptămâni de tratament.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, monitorizarea cardiacă specificată mai sus trebuie efectuată și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și care urmează să înceapă tratamentul cu Sovaldi.

Toți pacienții tratați concomitent sau cărora li s-a administrat recent amiodarona trebuie avertizați asupra simptomelor asociate bradicardiei și blocului la nivel cardiac și trebuie îndrumați să solicite de urgență sfatul medicului în cazul în care manifestă astfel de simptome.

Infecția concomitentă cu VHC/VHB (virusul hepatitic B)

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Screeningul pentru VHB trebuie să fie efectuat la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

Pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6, tratați anterior

Sovaldi nu a fost studiat în studii de fază 3, la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6, tratați anterior. De aceea, durata optimă a tratamentului la această grupă de pacienți nu a fost stabilită (vezi și pct. 4.2 și 5.1).

Trebuie avută în vedere tratarea acestor pacienți și posibila extindere a tratamentului cu sofosbuvir, peginterferon alfa și ribavirină la peste 12 săptămâni, până la un maxim de 24 săptămâni, în special la subgrupurile de pacienți prezentând unul sau multipli factori cunoscuți a se asocia cu rate reduse de răspuns la tratamentele pe bază de interferon (fibroză/ciroză avansate, concentrații virale crescute la momentul inițial, rasă neagră, genotip non-C/C pentru gena IL28B).

Tratamentul pacienților cu infecție cu VHC de genotip 5 sau 6

Datele clinice care să susțină utilizarea de Sovaldi la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 5 și 6 sunt foarte limitate (vezi pct. 5.1).

Tratament fără interferon pentru infecția cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6

În studiile de fază 3 nu a fost evaluat tratamentul cu Sovaldi, fără interferon, la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6 (vezi pct. 5.1). Schema optimă de tratament și durata optimă a acestuia nu au fost stabilite. Aceste scheme de tratament trebuie utilizate numai în cazul pacienților care prezintă intoleranță la interferon sau sunt neeligibili pentru administrarea de interferon și care au nevoie urgentă de tratament.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente antivirale împotriva VHC, cu acțiune directă

Sovaldi trebuie administrat concomitent cu alte medicamente antivirale cu acțiune directă numai dacă, pe baza datelor disponibile, se consideră că beneficiul depășește riscurile. Nu există date care să susțină administrarea concomitentă de Sovaldi și telaprevir sau boceprevir. Aceste administrări concomitente nu sunt recomandate (vezi și pct. 4.5).

Sarcina și utilizarea în asociere cu ribavirina

Când se utilizează Sovaldi în asociere cu ribavirină sau peginterferon alfa/ribavirină, femeile aflate la vârsta fertilă sau partenarii acestora trebuie să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și o perioadă de timp după încheierea acestuia, după cum se recomandă în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații suplimentare.

Utilizarea cu inductori moderați ai gp-P

Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P la nivel intestinal (de exemplu modafinil, oxcarbazepină și rifapentină) pot determina scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu Sovaldi (vezi pct. 4.5).

Utilizarea la pacienții cu diabet

Persoanele cu diabet pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului pentru VHC cu un antiviral cu acțiune directă. La pacienții cu diabet care încep tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar medicația lor pentru diabet trebuie modificată după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pentru diabet a pacientului trebuie informat când se inițiază tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă.

Insuficiență renală

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (ReFG <30 ml/minut și 1,73 m²) și cu IRST, care necesită hemodializă. Sovaldi poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). În cazul utilizării de Sovaldi în asociere cu ribavirină sau peginterferon alfa/ribavirină, consultați și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină privind administrarea la pacienții prezentând o valoare a clearance-ului creatininei (ClCr) <50 ml/minut (vezi și pct. 5.2).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic. După administrarea orală de Sovaldi, sofosbuvirul este absorbit rapid și este metabolizat extensiv în cursul primului pasaj hepatic și la nivel intestinal. Scindarea hidrolitică intracelulară a promedicamentului, catalizată de enzime incluzând carboxilesteraza 1, și etapele succesive de fosforilare, catalizate de nucleotid-kinaze, determină formarea analogului nucleozidic trifosfat al uridinei, activ din punct de vedere farmacologic. Metabolitul circulant principal, GS-331007, este inactiv și răspunzător pentru mai mult de 90% din expunerea sistemică la medicament; acest metabolit se formează prin intermediul unor căi secvențiale și paralele cu formarea metabolitului activ. Sofosbuvirul în formă nemodificată este răspunzător pentru aproximativ 4% din expunerea sistemică la medicament (vezi pct. 5.2). În studiile clinice farmacologice, pentru analizele farmacocinetice au fost monitorizate atât sofosbuvirul, cât și GS-331007.

Sofosbuvirul, dar nu și GS-331007, este un substrat al proteinei transportoare de medicamente gp-P și al proteinei de rezistență la neoplasmul mamar (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Medicamentele care sunt inductori puternici ai gp-P la nivel intestinal (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină și sunătoare,) pot determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi și, de aceea, administrarea lor împreună cu Sovaldi este contraindicată (vezi pct. 4.3). Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P la nivel intestinal (de exemplu modafinil, oxcarbazepină și rifapentină) pot determina scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu Sovaldi (vezi pct. 4.4). Administrarea de Sovaldi în asociere cu medicamente care inhibă gp-P și/sau BCRP poate determina creșterea concentrației plasmatice de sofosbuvir, fără a determina creșteri ale concentrației plasmatice de GS-331007; de aceea, Sovaldi poate fi administrat în asociere cu inhibitori ai gp-P și/sau ai BCRP. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori ai gp-P sau ai BCRP și, de aceea, nu se preconizează ca administrarea lor să determine creșteri ale expunerilor la medicamente care sunt substraturi ale acestor proteine transportoare.

Activarea metabolică intracelulară a sofosbuvirului se realizează în cursul proceselor de hidroliză și fosforilare nucleotidică, având, în general, afinitate redusă și capacitate mare; este puțin probabil ca aceste procese să fie afectate de administrarea concomitentă a altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Este recomandată o monitorizare atentă a valorilor INR (International Normalised Ratio) din cauza faptului că pot să apară modificări ale funcției hepatice în cursul tratamentului cu Sovaldi.

Impactul tratamentului cu AAD asupra medicamentelor metabolizate la nivel hepatic

Farmacocinetica medicamentelor metabolizate la nivel hepatic (de exemplu, medicamente imunosupresoare, cum sunt inhibitorii de calcineurină) poate fi afectată de modificările funcției hepatice în timpul tratamentului cu medicamente antivirale cu acțiune directă (AAD), în legătură cu clearance-ul virusului VHC.

Alte interacțiuni

Informațiile referitoare la interacțiunile medicamentoase dintre Sovaldi și alte medicamente ce pot fi administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 5 de mai jos („↔”: valorile intervalului de încredere [Î] de 90% pentru raportul mediilor geometrice, determinate prin metoda *least-squares*, au fost cuprinse între limitele intervalului de echivalență predefinit; „↑”: valorile s-au extins peste limita superioară a intervalului de echivalență predefinit; „↓”: valorile s-au extins sub limita inferioară a intervalului de echivalență predefinit). Tabelul nu include toate posibilitățile.

Tabelul 5: Interacțiuni între Sovaldi și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
ANALEPTICE		
Modafinil	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducerea gp-P)	Se preconizează că administrarea de Sovaldi concomitent cu modafinil va determina scăderi ale concentrației de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Această administrare concomitentă nu este recomandată.
ANTIARITMICE		
Amiodaronă	Nu se cunoaște efectul asupra concentrațiilor plasmatice de amiodaronă și sofosbuvir.	Administrarea concomitentă a amiodaronei cu o schemă terapeutică ce conține sofosbuvir poate determina bradicardie simptomatică gravă. A se utiliza numai dacă nu este disponibil niciun alt tratament alternativ. Dacă acest medicament se administrează concomitent cu Sovaldi, se recomandă supravegherea atentă (vezi pct. 4.4 și 4.8).
ANTICOAGULANTE		
Antagoniști ai vitaminei K	Interacțiunea nu a fost studiată.	Este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării tuturor antagoniștilor vitaminei K, din cauza modificărilor funcției hepatice în cursul tratamentului cu Sovaldi.
ANTICONVULSIVE		
Fenobarbital Fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducerea gp-P)	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu fenobarbitalul și fenitoina (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
Carbamazepină	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ ASC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NSC) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ ASC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NSC) (Inducerea gp-P)	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu carbamazepina (vezi pct. 4.3).
Oxcarbazepină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducerea gp-P)	Se preconizează că administrarea de Sovaldi concomitent cu oxcarbazepină va determina scăderi ale concentrației de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifampicină ^f (doză unică de 600 mg)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NSC) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NSC) (Inducerea gp-P)	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu rifampicina (vezi pct. 4.3).
Rifabutină	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ ASC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (NSC) GS 331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ ASC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (NSC) (Inducerea gp-P)	Nu este necesară ajustarea dozei de Sovaldi în cazul administrării concomitente cu rifabutina.
Rifapentină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducerea gp-P)	Se preconizează că administrarea de Sovaldi concomitent cu rifapentină va determina scăderi ale concentrației de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
SUPLIMENTE PE BAZĂ DE PLANTE		
Sunătoare	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducerea gp-P)	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu sunătoarea (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-VHC: INHIBITORI DE PROTEAZĂ VHC		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV sau BOC)	Nu există date privind interacțiunile între medicamente în cazul administrării concomitente de Sovaldi și boceprevir sau telaprevir.
ANALGEZICE NARCOTICE		
Metadonă ^f (Tratament de întreținere cu metadonă [30 până la 130 mg/zilnic])	<i>R-metadonă</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-metadonă</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ ASC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ ASC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau metadonă la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și metadonă.
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporină ^e (doză unică de 600 mg)	<i>Ciclosporină</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NSC) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau ciclosporină la inițierea administrării concomitente. După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o posibilă ajustare a dozei de ciclosporină.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
Tacrolimus ^e (doză unică de 5 mg)	<i>Tacrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ ASC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NSC) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau tacrolimus la inițierea administrării concomitente. După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o posibilă ajustare a dozei de tacrolimus.
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI DE REVERSTRANSCRIPTAZĂ		
Efavirenz ^f (600 mg o dată pe zi) ^d	<i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ ASC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau efavirenz la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și efavirenz.
Emtricitabină ^f (200 mg o dată pe zi) ^d	<i>Emtricitabină</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ ASC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau emtricitabină la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și emtricitabină.
Tenofovir disoproxil ^f (245 mg o dată pe zi) ^d	<i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ ASC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau tenofovir disoproxil la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și tenofovir disoproxil.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
Rilpivirină ^f (25 mg o dată pe zi)	<i>Rilpivirină</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ ASC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ ASC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ ASC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau rilpivirină la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și rilpivirină.
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI PROTEAZEI HIV		
Darunavir potențat cu ritonavir ^f (800/100 mg o dată pe zi)	<i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ ASC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau darunavir (potențat cu ritonavir) la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și darunavir.
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI INTEGRAZEI		
Raltegravir ^f (400 mg de două ori pe zi)	<i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ ASC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau raltegravir la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și raltegravir.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
CONTRACEPTIVE ORALE		
Norgestimat/etinilestradiol	<i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ ASC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NSC) <i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ ASC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NSC) <i>Etinilestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ ASC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de norgestimat/etinilestradiol la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și norgestimat/etinilestradiol.

NSC = nu se cunoaște (nu există date disponibile/nu este cazul)

- Raportul mediilor (ÎI 90%) parametrilor farmacocinetici pentru medicamentul administrat concomitent cu/fără sofosbuvir și raportul mediilor pentru sofosbuvir și GS-331007 cu/fără medicamentul administrat concomitent. Niciun efect = 1,00.
- Toate studiile privind interacțiunile au fost efectuate la voluntari sănătoși.
- Comparație pe baza datelor bibliografice
- Administrat sub forma Atripla
- Limitele intervalului de bioechivalență: 80%-125%
- Limitele intervalului de echivalență: 70%-143%

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / contracepția la bărbați și femei

La utilizarea de Sovaldi în asociere cu ribavirină sau peginterferon alfa/ribavirină, este necesară prudență extremă pentru a evita sarcina la paciente și la partenerii pacienților. La toate speciile de animale expuse la ribavirină s-au observat efecte teratogene și/sau embriocide semnificative (vezi pct. 4.4). Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii acestora trebuie să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și o perioadă de timp după încheierea acestuia, după cum se recomandă în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații suplimentare.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea sofosbuvirului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării fetale la șobolani sau la iepuri, la dozele maxime testate. Cu toate acestea, trebuie menționat că nu a fost posibilă estimarea exactă a valorilor limită pentru expunerea la sofosbuvir la șobolani, comparativ cu expunerea la om, la doza clinică recomandată (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de Sovaldi în timpul sarcinii.

Cu toate acestea, în cazul administrării de ribavirină în asociere cu sofosbuvir, trebuie respectate contraindicațiile referitoare la utilizarea ribavirinei în timpul sarcinii (vezi și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sofosbuvirul și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția metaboliților în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. De aceea, Sovaldi nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul Sovaldi asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sovaldi are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-au raportat oboseală, perturbarea atenției, amețeli și vedere încețoșată în timpul tratamentului cu sofosbuvir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță la adulți

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe datele coroborate din cinci studii clinice de fază 3 (controlate și necontrolate).

Sovaldi a fost studiat în asociere cu ribavirină, cu sau fără peginterferon alfa. În cazul acestor asocieri, nu au fost identificate reacții adverse la medicament specifice pentru sofosbuvir. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament care au apărut la pacienții cărora li s-au administrat sofosbuvir și ribavirină sau sofosbuvir, ribavirină și peginterferon alfa au fost oboseala, cefaleea, greața și insomnia.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

La administrarea sofosbuvirului în asociere cu ribavirină sau în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, au fost identificate următoarele reacții adverse la medicament (Tabelul 6). Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos, clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 6: Reacțiile adverse la medicament identificate pentru sofosbuvirul administrat în asociere cu ribavirină sau cu peginterferon alfa și ribavirină

Frecvență	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infecții și infestări:</i>		
Frecvente	rinofaringită	
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>		
Foarte frecvente	scăderea concentrației hemoglobinei	anemie, neutropenie, scăderea numărului de limfocite, scăderea numărului de trombocite
Frecvente	anemie	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>		
Foarte frecvente	apetit alimentar redus ^d	apetit alimentar redus
Frecvente		scădere ponderală
<i>Tulburări psihice:</i>		
Foarte frecvente	insomnie	insomnie

Frecvență	SOF^a + RBV^b	SOF + PEG^c + RBV
Frecvente	depresie	depresie, anxietate, agitație
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>		
Foarte frecvente	cefalee	amețeală, cefalee
Frecvente	perturbarea atenției	migrenă, tulburări de memorie, perturbarea atenției
<i>Tulburări oculare:</i>		
Frecvente		vedere încețoșată
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>		
Foarte frecvente		dispnee, tuse
Frecvente	dispnee, dispnee de efort, tuse	dispnee de efort
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>		
Foarte frecvente	greață	diaree, greață, vărsături
Frecvente	disconfort abdominal, constipație, dispepsie	constipație, xerostomie, reflux gastroesofagian
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>		
Foarte frecvente	creșterea bilirubinemiei	creșterea bilirubinemiei
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>		
Foarte frecvente		erupții cutanate tranzitorii, prurit
Frecvente	alopecie, xerodermie, prurit	alopecie, xerodermie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>		
Foarte frecvente		artralgie, mialgie
Frecvente	artralgie, dureri de spate, spasme musculare, mialgie	dureri de spate, spasme musculare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>		
Foarte frecvente	oboseală, iritabilitate	frisoane, oboseală, stare pseudo-gripală, iritabilitate, durere, pirexie
Frecvente	pirexie, astenie	durere toracică, astenie

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirină; c. PEG = peginterferon alfa; d. Appetitul alimentar redus a fost identificat ca reacție adversă la medicament în cazul Sovaldi în asociere cu ribavirină soluție orală la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și <12 ani

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Aritmii cardiace

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează în asociere cu amiodarona și/sau alte medicamente care scad frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Afecțiuni cutanate

Cu frecvență necunoscută: sindromul Stevens-Johnson

Alte grupe speciale de pacienți

Infecția concomitentă cu HIV/VHC

Profilul de siguranță al sofosbuvirului și ribavirinei la pacienții adulți prezentând infecție concomitentă cu VHC/HIV a fost similar cu cel observat la pacienții cu monoinfecție cu VHC, tratați cu sofosbuvir și ribavirină în studiile clinice de fază 3 (vezi pct. 5.1).

Pacienți în așteptarea transplantului hepatic

Profilul de siguranță al sofosbuvirului și ribavirinei la pacienții adulți prezentând infecție cu VHC înainte de transplantul hepatic a fost similar cu cel observat la pacienții tratați cu sofosbuvir și ribavirină în studiile clinice de fază 3 (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu insuficiență renală

Sofosbuvir a fost administrat împreună cu ledipasvir, ca tratament combinat în doză fixă, timp de 12 săptămâni, la 18 pacienți cu HCC genotipul 1 și insuficiență renală severă, în cadrul unui studiu efectuat în regim deschis (Studiul 0154). Siguranța sofosbuvirului ca tratament combinat în doză fixă

fie cu ledipasvir, fie cu velpatasvir a fost studiată la 154 de pacienți cu IRST ce necesită dializă (Studiul 4062 și Studiul 4063). În acest context, expunerea la metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului este crescută de 20 de ori, depășind nivelurile la care au fost observate reacții adverse în studiile preclinice. În acest set limitat de date referitoare la siguranța clinică, frecvența cu care s-au înregistrat evenimente adverse și decese nu a fost în mod clar crescută față de cea preconizată la pacienții cu IRST.

Pacienți adulți cărora li s-a efectuat transplant hepatic

Profilul de siguranță al sofosbuvirului și ribavirinei la pacienții adulți cărora li s-a efectuat transplant hepatic, diagnosticați cu hepatită C cronică a fost similar cu cel observat la pacienții tratați cu sofosbuvir și ribavirină în studiile clinice de fază 3 (vezi pct. 5.1). În cadrul studiului 0126, scăderile valorilor hemoglobinei în timpul tratamentului au fost foarte frecvente, 32,5% (13/40 pacienți) prezentând o scădere a valorilor hemoglobinei până la <10 g/dl; dintre aceștia, 1 subiect a prezentat, de asemenea, o scădere până la <8,5 g/dl. La opt pacienți (20%) s-a administrat epoetină și/sau un produs din sânge. La 5 pacienți (12,5%), administrarea medicamentelor de studiu a fost oprită, modificată sau întreruptă din cauza evenimentelor adverse.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sovaldi la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste se bazează pe datele provenite de la 106 de pacienți tratați cu Sovaldi și ribavirină timp de 12 săptămâni (pacienți cu genotipul 2) și timp de 24 săptămâni (pacienți cu genotipul 3), în cadrul unui studiu clinic de fază 2, în regim deschis. Nu au fost identificate reacții adverse la medicament specifice pentru Sovaldi. Reacțiile adverse observate au fost în general conforme cu cele observate în cadrul studiilor clinice efectuate cu Sovaldi în asociere cu ribavirină la adulți (vezi Tabelul 6). Apetitul alimentar redus a fost observat ca reacție adversă la medicament foarte frecventă în cazul administrării Sovaldi în asociere cu ribavirină soluție orală la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și <12 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Doza maximă documentată pentru sofosbuvir a constat dintr-o doză unică supratereapeutică de sofosbuvir de 1200 mg, administrată la 59 subiecți sănătoși. În studiul respectiv, nu s-au observat efecte imprevizibile la această doză, iar reacțiile adverse au fost similare din punct de vedere al frecvenței și severității cu cele raportate pentru grupurile de tratament cu placebo și sofosbuvir 400 mg. Nu se cunosc efectele unor doze mai mari.

Nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu Sovaldi. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate. Tratamentul supradozajului cu Sovaldi constă din măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului. Hemodializa poate elimina în mod eficient (rată de eliminare de 53%) metabolitul circulant principal, GS-331007. O ședință de hemodializă cu o durată de 4 ore a determinat eliminarea a 18% din doza administrată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AP08

Mecanism de acțiune

Sofosbuvirul este un inhibitor pan-genotopic al ARN-polimerazei NS5B, polimerază dependentă de ARN-ul VHC, care prezintă un rol esențial în replicarea virală. Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic metabolizat intracelular, cu formarea analogului trifosfat al uridinei (GS-461203), activ din punct de vedere farmacologic, care poate fi încorporat în ARN VHC prin acțiunea polimerazei NS5B, unde determină întreruperea sintezei lanțului. Într-un test biochimic, GS-461203 a inhibat activitatea polimerazei NS5B recombinante asociată genotipurilor VHC 1b, 2a, 3a și 4a, cu o valoare a concentrației inhibitorii de 50% (CI₅₀) cuprinsă între 0,7 și 2,6 μM. GS-461203 (metabolitul activ al sofosbuvirului) nu este un inhibitor al ADN- sau ARN-polimerazelor umane și nici inhibitor al ARN-polimerazei mitocondriale.

Activitate antivirală

În testele cu repliconi ai VHC, valorile concentrației efective (CE₅₀) de sofosbuvir împotriva repliconilor cu lungime completă de genotip 1a, 1b, 2a, 3a și 4a au fost de 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 și, respectiv, 0,04 μM, iar valorile CE₅₀ de sofosbuvir împotriva repliconilor 1b chimerici care codifică NS5B de genotip 2b, 5a sau 6a au fost de 0,014 până la 0,015 μM. Valoarea medie ± DS a CE₅₀ a sofosbuvirului împotriva repliconilor chimerici care codifică secvențe NS5B din izolatele clinice a fost de 0,068 ± 0,024 μM pentru genotipul 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 μM pentru genotipul 1b (n = 29), 0,035 ± 0,018 μM pentru genotipul 2 (n = 15) și 0,085 ± 0,034 μM pentru genotipul 3a (n = 106). În aceste teste, activitatea antivirală *in vitro* a sofosbuvirului împotriva genotipurilor 4, 5 și 6, mai puțin frecvente, a fost similară cu cea observată pentru genotipurile 1, 2 și 3.

Prezența serului uman în concentrație de 40% nu a avut niciun efect asupra activității anti-VHC a sofosbuvirului.

Rezistența

În culturi de celule

În culturi de celule, pentru multiple genotipuri, incluzând 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a și 6a, s-a observat apariția repliconilor VHC prezentând sensibilitate redusă la sofosbuvir. Sensibilitatea redusă la sofosbuvir a fost asociată cu substituția primară S282T la nivelul NS5B la toate genotipurile de repliconi examinate. Mutageneza dependentă de situs la nivelul substituției S282T în repliconi de 8 genotipuri diferite a fost asociată cu o sensibilitate la sofosbuvir de 2 până la 18 ori mai redusă și a diminuat capacitatea de replicare virală cu 89% până la 99%, comparativ cu tipul sălbatic corespunzător. În testele biochimice, polimeraza NS5B recombinantă asociată genotipurilor 1b, 2a, 3a și 4a prezentând substituția S282T a evidențiat o sensibilitate redusă la GS-461203, comparativ cu tipurile sălbatice corespunzătoare.

În studii clinice – Adulți

Pentru o analiză coroborată a datelor de la 991 pacienți cărora li s-a administrat sofosbuvir în studiile de fază 3, 226 pacienți au putut fi incluși în analiza privind rezistența, întrucât au prezentat eșec virusologic sau au întrerupt precoce administrarea medicamentului de studiu și au prezentat o concentrație ARN VHC > 1000 UI/ml. După inițierea tratamentului, au fost disponibile secvențele NS5B de la 225 din 226 pacienți, cu date de secvențiere detaliată (valoarea limită pentru test 1%) de la 221 dintre aceștia. Substituția S282T asociată cu rezistența la sofosbuvir nu a fost detectată la niciunul dintre acești pacienți prin secvențiere detaliată sau secvențiere populațională. Substituția S282T la nivelul NS5B a fost detectată la un singur subiect la care s-a administrat Sovaldi în monoterapie într-un studiu de fază 2. La momentul inițial, acest subiect prezenta <1% S282T la nivelul VHC, dezvoltând S282T (>99%) la 4 săptămâni după tratament, ceea ce a determinat o modificare de 13,5 ori a CE₅₀ a sofosbuvirului și a diminuat capacitatea de replicare virală. Substituția S282T a revenit la tipul sălbatic în cursul următoarelor 8 săptămâni și nu a mai fost detectabilă prin secvențiere detaliată, efectuată la 12 săptămâni după tratament.

În studiile clinice de fază 3, la multipli pacienți prezentând infecție cu VHC de genotip 3 au fost detectate două substituții la nivelul NS5B, L159F și V321A, în probele analizate în cazul apariției

recăderii virusologice după încheierea tratamentului. Nu s-a detectat nicio modificare privind sensibilitatea fenotipică la sofosbuvir sau ribavirină în izolatele clinice în care au fost observate aceste substituții. De asemenea, substituțiile S282R și L320F au fost detectate în cursul tratamentului, la un subiect cu răspuns parțial la tratament, aflat înainte de transplant; substituțiile au fost identificate prin secvențiere detaliată. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații.

Efectul polimorfismului VHC inițial asupra rezultatelor tratamentului

Adulți

Prin secvențiere populațională, s-au obținut secvențele NS5B inițiale pentru 1292 dintre pacienții participanți în studiile de fază 3; la niciunul dintre subiecții pentru care a fost disponibilă secvența inițială nu a fost detectată substituția S282T. Într-o analiză care a evaluat efectul polimorfismului inițial asupra rezultatelor tratamentului, nu s-a observat nicio asociere semnificativă din punct de vedere statistic între prezența unei variante NS5B a VHC la momentul inițial și rezultatele tratamentului.

Copii și adolescenți

Prezența variantelor asociate cu rezistența (VAR) pentru NS5B nu a afectat rezultatul tratamentului; toți pacienții cu VAR ale inhibitorilor nucleozidici ai NS5B la momentul inițial au obținut RVS în urma tratamentului cu sofosbuvir.

Rezistența încrucișată

Repliconii VHC prezentând substituția S282T, asociată cu rezistența la sofosbuvir, și-au menținut sensibilitatea completă la alte clase de medicamente anti-VHC. Sofosbuvirul și-a menținut activitatea împotriva NS5B prezentând substituțiile L159F și L320F, asociate cu rezistența la alți inhibitori nucleozidici. Sofosbuvirul a fost în totalitate activ împotriva substituțiilor asociate cu rezistența la alte antivirale cu acțiune directă, cu mecanisme de acțiune diferite, cum sunt inhibitorii non-nucleozidici ai NS5B, inhibitorii proteazei NS3 și inhibitorii de NS5A.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea sofosbuvirului a fost evaluată în cinci studii de fază 3, la un total de 1568 pacienți adulți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1 până la 6. Unul dintre studii a fost efectuat la pacienți netratați anterior, cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1, 4, 5 sau 6, în asociere cu peginterferon alfa 2a și ribavirină, iar celelalte patru studii s-au efectuat la pacienți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 2 sau 3, în asociere cu ribavirină, incluzând următoarele studii: un studiu la pacienți netratați anterior, un studiu la pacienți prezentând intoleranță la interferon, care erau neeligibili pentru sau refuzau tratamentul cu interferon, un studiu la pacienți tratați anterior cu un tratament pe bază de interferon și un studiu care a inclus pacienți indiferenți de antecedentele terapeutice sau de posibilitatea de a urma tratament cu interferon. Pacienții din aceste studii au avut boală hepatică compensată, inclusiv ciroză. Sofosbuvir s-a administrat în doză de 400 mg o dată pe zi. Doza de ribavirină a depins de greutatea corporală, fiind cuprinsă între 1000-1200 mg pe zi, administrată în două prize, iar doza de peginterferon alfa 2a a fost de 180 µg pe săptămână, dacă acest medicament a făcut parte din asocierea terapeutică. Durata tratamentului a fost fixă în fiecare studiu și nu a depins de valorile ARN VHC ale pacienților (algoritmul terapeutic fiind independent de răspuns).

În studiile clinice, concentrațiile plasmatice de ARN VHC au fost măsurate utilizând testul VHC COBAS TaqMan (versiunea 2.0), indicat a se utiliza împreună cu sistemul „High Pure System”. Testul a avut o limită inferioară de cuantificare (LIC) de 25 UI/ml. Răspunsul virusologic susținut (RVS) a reprezentat criteriul principal de evaluare pentru determinarea ratei de vindecare a infecției cu VHC în toate studiile; răspunsul a fost definit ca atingerea unei valori a ARN VHC mai mică decât LIC la 12 săptămâni după încheierea tratamentului (RVS12).

Studii clinice la pacienți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6

Pacienți adulți netratați anterior - NEUTRINO (studiul 110)

NEUTRINO a fost un studiu în regim deschis, cu grup unic, care a evaluat un tratament de 12 săptămâni cu sofosbuvir în asociere cu peginterferon alfa 2a și ribavirină, la pacienți netratați anterior, prezentând infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 sau 6.

Pacienții tratați (n = 327) aveau vârsta mediană de 54 ani (interval: 19 până la 70); 64% dintre pacienți erau bărbați; 79% erau de rasă caucaziană; 17% de rasă neagră; 14% erau hispanici sau latino-americieni; valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 29 kg/m² (interval: 18 până la 56 kg/m²); 78% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log₁₀ UI/ml; 17% aveau ciroză; 89% aveau VHC de genotip 1 și 11% aveau VHC de genotip 4, 5 sau 6. Tabelul 7 prezintă ratele de răspuns pentru grupul de tratament cu sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirină.

Tabelul 7: Ratele de răspuns în studiul NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni (n = 327)
RVS12 global	91% (296/327)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12	
Eșec virusologic sub tratament	0/327
Recădere ^a	9% (28/326)
Altele ^b	1% (3/327)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 8 prezintă ratele de răspuns pentru subgrupuri selectate.

Tabelul 8: Ratele de RVS12 în studiul NEUTRINO pentru subgrupuri selectate

	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni (n = 327)
Genotip	
Genotip 1	90% (262/292)
Genotip 4, 5 sau 6	97% (34/35)
Ciroză	
Nu	93% (253/273)
Da	80% (43/54)
Rasă	
Neagră	87% (47/54)
Non-neagră	91% (249/273)

Ratele de RVS12 au prezentat valori similare la pacienții cu genotipul C/C pentru gena IL28B [94/95 (99%)] sau cu un genotip non-C/C (C/T sau T/T) [202/232 (87%)]; determinarea genotipului s-a efectuat la momentul inițial.

La 27/28 pacienți cu VHC de genotip 4 s-a obținut RVS12. La un singur subiect cu infecție cu VHC de genotip 5 și la toți cei 6 pacienți cu infecție cu VHC de genotip 6 s-a obținut RVS12 în acest studiu.

Studii clinice la pacienți cu hepatită C cronică de genotip 2 și 3

Adulți netratați anterior - FISSION (studiul 1231)

FISSION a fost un studiu randomizat, în regim deschis, controlat cu un comparator activ, care a evaluat 12 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină comparativ cu 24 săptămâni de tratament cu peginterferon alfa 2a și ribavirină la pacienții netratați anterior, prezentând infecție cu VHC de

genotip 2 sau 3. Dozele de ribavirină utilizate în grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și peginterferon alfa 2a + ribavirină au fost de 1000-1200 mg/zi, în funcție de greutatea corporală, și, respectiv, 800 mg/zi, independent de greutate. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 și stratificați în funcție de ciroză (prezența sau absența acesteia), genotipul VHC (genotip 2 sau 3) și valoarea ARN VHC de la momentul inițial ($<6 \log_{10}$ UI/ml sau $\geq 6 \log_{10}$ UI/ml). Au fost înrolați pacienți cu VHC de genotip 2 sau 3 într-un raport de aproximativ 1:3.

Pacienții tratați (n = 499) aveau vârsta mediană de 50 ani (interval: 19 până la 77); 66% dintre pacienți erau bărbați; 87% erau de rasă caucaziană; 3% de rasă neagră; 14% erau hispanici sau latino-americieni; valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 28 kg/m² (interval: 17 până la 52 kg/m²); 57% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log₁₀ UI/ml; 20% aveau ciroză; 72% aveau VHC de genotip 3. Tabelul 9 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și peginterferon alfa + ribavirină.

Tabelul 9: Ratele de răspuns în studiul FISSION

	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 256)^a	PEG+RBV 24 săptămâni (n = 243)
RVS12 global	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotip 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotip 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12		
Eșec virusologic sub tratament	<1% (1/256)	7% (18/243)
Recădere ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Altele ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Analiza privind eficacitatea include 3 pacienți cu infecție cu VHC recombinant de genotip 2/1.

b. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.

c. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Diferența dintre ratele de RVS12 global între grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și peginterferon alfa + ribavirină a fost de 0,3% (interval de încredere 95%: -7,5% până la 8,0%), studiul îndeplinind criteriul de non-inferioritate predefinit.

Ratele de răspuns pentru pacienții cu ciroză la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 10, în funcție de genotipul VHC.

Tabelul 10: Ratele de RVS12 în studiul FISSION, în funcție de prezența/absența cirozei și de genotip

	Genotip 2		Genotip 3	
	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 73)^a	PEG+RBV 24 săptămâni (n = 67)	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 183)	PEG+RBV 24 săptămâni (n = 176)
Ciroză				
Nu	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 privind eficacitatea include 3 pacienți cu infecție cu VHC recombinant de genotip 2/1.

Adulți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon - POSITRON (studiul 107)

POSITRON a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat 12 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină (n = 207) comparativ cu placebo (n = 71) la pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 3:1 și stratificați în funcție de ciroză (prezența sau absența acesteia).

Pacienții tratați (n = 278) aveau vârsta mediană de 54 ani (interval: 21 până la 75); 54% dintre pacienți erau bărbați; 91% erau de rasă caucaziană; 5% de rasă neagră; 11% erau hispanici sau latino-americieni; valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 28 kg/m² (interval: 18 până la 53 kg/m²); 70% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log₁₀ UI/ml; 16% aveau ciroză; 49% aveau VHC de genotip 3. Proporțiile de pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon au fost de 9%, 44% și, respectiv, 47%. Majoritatea pacienților nu primiseră un tratament anterior pentru VHC (81,3%). Tabelul 11 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și placebo.

Tabelul 11: Ratele de răspuns în studiul POSITRON

	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 207)	Placebo 12 săptămâni (n = 71)
RVS12 global	78% (161/207)	0/71
Genotip 2	93% (101/109)	0/34
Genotip 3	61% (60/98)	0/37
Rezultate pentru pacienții fără RVS12		
Eșec virusologic sub tratament	0/207	97% (69/71)
Recădere ^a	20% (42/205)	0/0
Altele ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Alte” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Rata de RVS12 în grupul de tratament cu sofosbuvir + ribavirină a diferit în mod semnificativ, din punct de vedere statistic, comparativ cu placebo (p <0,001).

Tabelul 12 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip, prezența/absența cirozei și clasificarea în funcție de interferon.

Tabelul 12: Ratele de RVS12 în studiul POSITRON, în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate

	SOF+RBV 12 săptămâni	
	Genotip 2 (n = 109)	Genotip 3 (n = 98)
Ciroză		
Nu	92% (85/92)	68% (57/84)
Da	94% (16/17)	21% (3/14)
Clasificarea în funcție de interferon		
Neeligibili pentru tratament	88% (36/41)	70% (33/47)
Intoleranți	100% (9/9)	50% (4/8)
Refuzând tratamentul	95% (56/59)	53% (23/43)

Adulți tratați anterior - FUSION (studiul 108)

FUSION a fost un studiu randomizat, dublu-orb, care a evaluat 12 sau 16 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină la pacienții la care nu s-a obținut un RVS cu un tratament anterior pe bază de interferon (pacienți cu recădere sau care nu au răspuns la tratament). Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 și stratificați în funcție de ciroză (prezența sau absența acesteia) și de genotipul VHC (genotip 2 sau 3).

Pacienții tratați (n = 201) aveau vârsta mediană de 56 ani (interval: 24 până la 70); 70% dintre pacienți erau bărbați; 87% erau de rasă caucaziană; 3% de rasă neagră; 9% erau hispanici sau latino-americieni;

valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 29 kg/m² (interval: 19 până la 44 kg/m²); 73% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log₁₀ UI/ml; 34% aveau ciroză; 63% aveau VHC de genotip 3; 75% prezentaseră anterior recăderi. Tabelul 13 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile tratate cu sofosbuvir + ribavirină pentru 12 săptămâni și 16 săptămâni.

Tabelul 13: Ratele de răspuns în studiul FUSION

	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 103)^a	SOF+RBV 16 săptămâni (n = 98)^a
RVS12 global	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotip 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotip 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12		
Eșec virusologic sub tratament	0/103	0/98
Recădere ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Altele ^c	3% (3/103)	0/98

a. Analiza privind eficacitatea include 6 pacienți cu infecție cu VHC recombinant de genotip 2/1.

b. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.

c. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 14 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip, prezența/absența cirozei și răspunsul la un tratament anterior pentru VHC.

Tabelul 14: Ratele de RVS12 în studiul FUSION în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate

	Genotip 2		Genotip 3	
	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 39)	SOF+RBV 16 săptămâni (n = 35)	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 64)	SOF+RBV 16 săptămâni (n = 63)
Ciroză				
Nu	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)
Răspuns la tratamentul anterior pentru VHC				
Subiecți cu recădere	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Subiecți fără răspuns	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Adulți netratați anterior și tratați anterior - VALENCE (studiul 133)

VALENCE a fost un studiu de fază 3 care a evaluat sofosbuvirul în asociere cu ribavirina, dozată în funcție de greutatea corporală, pentru tratamentul infecției cu VHC de genotip 2 sau 3 la pacienți netratați anterior sau la pacienți la care nu s-a obținut un RVS cu tratamentul anterior pe bază de interferon, inclusiv pacienți cu ciroză compensată. Inițial, studiul a fost conceput pentru a compara direct efectele tratamentului cu sofosbuvir și ribavirină, față de placebo, administrate timp de 12 săptămâni. Pe baza rezultatelor obținute în cursul studiului, s-a renunțat la administrarea în regim orb; la toți pacienții cu infecție cu VHC de genotip 2 au fost administrate sofosbuvir și ribavirină timp de 12 săptămâni, în timp ce tratamentul pentru pacienții cu infecție cu VHC de genotip 3 a fost extins la 24 săptămâni. Unsprezece pacienți cu infecție cu VHC de genotip 3 încheiaseră deja tratamentul de 12 săptămâni cu sofosbuvir și ribavirină, la data modificării protocolului.

Pacienții tratați (n = 419) aveau vârsta mediană de 51 ani (interval: 19 până la 74); 60% dintre pacienți erau bărbați; valoarea mediană a indicelui de masă corporală era de 25 kg/m² (interval: 17 până la 44 kg/m²); valoarea medie inițială a ARN VHC era de 6,4 log₁₀ UI/ml; 21% aveau ciroză; 78% aveau

VHC de genotip 3; 65% prezentaseră anterior recăderi. Tabelul 15 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile tratate cu sofosbuvir + ribavirină pentru 12 săptămâni și 24 săptămâni.

Pacienții la care s-a administrat placebo nu au fost incluși în tabel, deoarece la niciunul nu s-a obținut RVS12.

Tabelul 15: Ratele de răspuns în studiul VALENCE

	Genotip 2 SOF+RBV 12 săptămâni (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 12 săptămâni (n = 11)	Genotip 3 SOF+RBV 24 săptămâni (n = 250)
RVS12 global	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12			
Eșec virusologic sub tratament	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recădere ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Altele ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 16 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip, prezența/absența cirozei și expunerea la un tratament anterior pentru VHC.

Tabelul 16: Ratele de RVS12 în studiul VALENCE în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate

	Genotip 2 SOF+RBV 12 săptămâni (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 24 săptămâni (n = 250)
Netratați anterior	97% (31/32)	93% (98/105)
Non-cirofici	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirofici	100% (2/2)	92% (12/13)
Tratați anterior	90% (37/41)	77% (112/145)
Non-cirofici	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirofici	88% (7/8)	60% (27/45)

Concordanța între RVS12 și RVS24

Concordanța dintre RVS12 și RVS24 (RVS la 24 săptămâni după încheierea tratamentului) în cazul administrării de sofosbuvir în asociere cu ribavirină sau cu ribavirină și interferon pegilat demonstrează o valoare predictivă pozitivă de 99% și o valoare predictivă negativă de 99%.

Eficacitate și siguranță clinică la grupe speciale de pacienți

Pacienții adulți cu infecție concomitentă cu VHC/HIV - PHOTON-1 (studiul 123)

Sofosbuvirul a fost studiat într-un studiu clinic în regim deschis care a evaluat siguranța și eficacitatea a 12 sau 24 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină la pacienți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1, 2 sau 3, prezentând infecție concomitentă cu HIV-1. Pacienții cu VHC de genotip 2 și 3 au fost incluși în studiu indiferent dacă urmaseră sau nu un tratament anterior; pacienții cu VHC de genotip 1 nu urmaseră un tratament anterior. Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 2 sau 3, netratați anterior, și de 24 săptămâni la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 3, tratați anterior, precum și la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1. Pacienților li s-au administrat zilnic 400 mg sofosbuvir și ribavirină dozată în funcție de greutatea corporală (1000 mg pentru pacienții cu greutatea <75 kg sau 1200 mg pentru pacienții cu greutatea ≥75 kg). Pacienții aveau un număr de celule CD4+ > 500 celule/mm³, fără a se afla sub tratament antiretroviral, sau aveau un număr de celule CD4+ > 200 celule/mm³ și prezentau supresie

virusologică pentru HIV-1. La înrolarea în studiu, 95% dintre pacienți urmau tratament antiretroviral. Sunt disponibile date preliminare privind RVS12 de la 210 pacienți.

Tabelul 17 prezintă ratele de răspuns, în funcție de genotip și expunerea la un tratament anterior pentru VHC.

Tabelul 17: Ratele de răspuns în studiul PHOTON-1

	Genotip 2/3 netratați anterior SOF+RBV 12 săptămâni (n = 68)	Genotip 2/3 tratați anterior SOF+RBV 24 săptămâni (n = 28)	Genotip 1 netratați anterior SOF+RBV 24 săptămâni (n = 114)
RVS12 global	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12			
Eșec virusologic sub tratament	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recădere ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Altele ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

- a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.
- b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 18 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip și prezența/absența cirozei.

Tabelul 18: Ratele de RVS12 în studiul PHOTON-1 în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate

	VHC de genotip 2		VHC de genotip 3	
	SOF+RBV 12 săptămâni NA (n = 26)	SOF+RBV 24 săptămâni TA (n = 15)	SOF+RBV 12 săptămâni NA (n = 42)	SOF+RBV 24 săptămâni TA (n = 13)
Global	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Fără ciroză	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Ciroză	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

NA = netratați anterior; TA = tratați anterior.

Pacienți adulți în așteptarea transplantului hepatic - Studiul 2025

Sofosbuvirul a fost studiat la pacienți cu infecție cu VHC înaintea procedurii de transplant hepatic, într-un studiu clinic în regim deschis, care a evaluat siguranța și eficacitatea sofosbuvirului și ribavirinei administrate înaintea transplantului pentru a preveni reinfectarea cu VHC post-transplant. Criteriul principal de evaluare în studiu a fost răspunsul virusologic post-transplant (RVpT, ARN VHC <LIC la 12 săptămâni post-transplant). Pacienții cu infecție cu VHC, indiferent de genotip, cu carcinom hepatocelular (CHC) îndeplinind criteriile MILAN, au primit 400 mg sofosbuvir și 1000-1200 mg ribavirină zilnic, timp de maxim 24 săptămâni, perioadă modificată ulterior la 48 săptămâni, sau până la transplantul hepatic, în funcție de care dintre aceste evenimente a survenit primul. S-a efectuat o analiză intermediară la 61 pacienți care au primit sofosbuvir și ribavirină; majoritatea pacienților aveau VHC de genotip 1, 44 pacienți prezentau insuficiență hepatică clasa A și 17 pacienți insuficiență hepatică clasa B, conform clasificării CPT. Dintre acești 61 pacienți, 44 au primit un transplant hepatic după o perioadă de tratament cu sofosbuvir și ribavirină de până la 48 săptămâni; 41 dintre acești pacienți aveau valori ale ARN VHC <LIC la momentul transplantului. În Tabelul 19 sunt prezentate ratele de răspuns virusologic pentru cei 41 pacienți cu transplant, cu valori ale ARN VHC <LIC. Durata supresiei virale înainte de transplant a reprezentat factorul cu cel mai ridicat grad predictiv pentru RVpT la pacienții la care valoarea ARN VHC era <LIC la momentul transplantului.

Tabelul 19: Răspunsul virusologic post-transplant la pacienții cu valori ale ARN VHC <LIC la momentul transplantului hepatic

	Săptămâna 12 post-transplant (RVpT)^b
Răspunsul virusologic la pacienții evaluabili ^a	23/37 (62%)

a. Pacienții evaluabili au fost cei care au atins săptămâna post-transplant specificată, la data analizei intermediare.

b. RVpT: răspunsul virusologic post-transplant (ARN VHC <LIC la 12 săptămâni după procedură).

La pacienții la care s-a întrerupt administrarea tratamentului după 24 săptămâni, conform protocolului, rata de recădere a fost de 11/15.

Pacienți adulți cărora li s-a efectuat transplant hepatic – Studiul 0126

Sofosbuvirul a fost studiat într-un studiu clinic, în regim deschis, care a evaluat siguranța și eficacitatea unui tratament cu sofosbuvir și ribavirină administrat timp de 24 săptămâni la pacienți cărora li s-a efectuat transplant hepatic, diagnosticați cu hepatită C cronică. Pacienții eligibili aveau vârsta ≥ 18 ani și li se efectuase un transplant hepatic cu 6 până la 150 luni înainte de selecție. Pacienții aveau ARN VHC $\geq 10^4$ UI/ml la momentul selecției și dovezi documentate de infecție cronică cu VHC înainte de transplant. Doza inițială de ribavirină a fost de 400 mg, administrată zilnic, divizată în prize. Dacă la pacienți s-au menținut valori ale hemoglobinei ≥ 12 g/dl, doza de ribavirină a fost crescută la săptămânile 2 și 4 și ulterior la interval de 4 săptămâni, până s-a atins doza adecvată în funcție de greutatea corporală (1000 mg pe zi la pacienții cu greutatea <75 kg, 1200 mg pe zi la pacienții cu greutatea ≥ 75 kg). Doza mediană de ribavirină a fost de 600 mg-800 mg pe zi, în săptămânile 4-24.

Au fost înrolați patruzeci de pacienți (33 cu infecție cu VHC de genotip 1, 6 cu infecție cu VHC de genotip 3 și unul cu infecție cu VHC de genotip 4); dintre aceștia, 35 au prezentat un eșec la tratamentul anterior pe bază de interferon și 16 aveau ciroză. La 28 dintre 40 (70%) pacienți s-a obținut RVS12: 22/33 (73%) cu infecție cu VHC de genotip 1, 6/6 (100%) cu infecție cu VHC de genotip 3 și 0/1 (0%) cu infecție cu VHC de genotip 4. La toți pacienții la care s-a obținut RVS12, s-a obținut RVS24 și RVS48.

Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice

Tabelele următoare (Tabelul 20 până la Tabelul 23) prezintă datele din studiile de fază 2 și fază 3 relevante pentru regimul de dozaj, pentru a facilita alegerea de către medici a schemei terapeutice optime pentru fiecare pacient.

Tabelul 20: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	90% (262/292)
		Genotip 1a	92% (206/225)
		Genotip 1b	83% (55/66)
		Fără ciroză	93% (253/273)
		Ciroză	80% (43/54)
Netratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global	76% (87/114)
		Genotip 1a	82% (74/90)
		Genotip 1b	54% (13/24)
		Fără ciroză	77% (84/109)
		Ciroză	60% (3/5)

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior (QUANTUM ^b și 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global ^c	65% (104/159)
		Genotip 1a ^c	69% (84/121)
		Genotip 1b ^c	53% (20/38)
		Fără ciroză ^c	68% (100/148)
		Ciroză ^c	36% (4/11)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

- Pentru pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1, tratați anterior, nu există date cu privire la utilizarea sofosbuvirului în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Trebuie avută în vedere tratarea acestor pacienți și posibila extindere a tratamentului cu sofosbuvir, peginterferon alfa și ribavirină la peste 12 săptămâni, până la un maxim de 24 săptămâni, în special la subgrupurile de pacienți prezentând unul sau multipli factori cunoscuți a se asocia cu rate reduse de răspuns la tratamentele pe bază de interferon (absența unui răspuns anterior la tratamentul cu peginterferon alfa și ribavirină, fibroză/ciroză avansate, concentrații virale crescute la momentul inițial, rasă neagră, genotip non-C/C pentru gena IL28B).
- Acestea sunt studii exploratorii sau de fază 2. Rezultatele trebuie interpretate cu precauție, deoarece numărul de subiecți este mic și ratele RVS pot fi influențate de selectarea pacienților.
- Date coroborate din ambele studii.

Tabelul 21: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 2

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior (FISSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	95% (69/73)
		Fără ciroză	97% (59/61)
		Ciroză	83% (10/12)
Pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon (POSITRON)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	93% (101/109)
		Fără ciroză	92% (85/92)
		Ciroză	94% (16/17)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	82% (32/39)
		Fără ciroză	90% (26/29)
		Ciroză	60% (6/10)
Netratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	97% (31/32)
		Fără ciroză	97% (29/30)
		Ciroză	100% (2/2)
Tratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	90% (37/41)
		Fără ciroză	91% (30/33)
		Ciroză	88% (7/8)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 16 săptămâni	Global	89% (31/35)
		Fără ciroză	92% (24/26)
		Ciroză	78% (7/9)
Netratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	88% (23/26)
		Fără ciroză	88% (22/25)
		Ciroză	100% (1/1)
Tratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global ^a	93% (14/15)
		Fără ciroză ^a	92% (12/13)
		Ciroză ^a	100% (2/2)
Netratați anterior (ELECTRON ^b și PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global ^c	96% (25/26)
Tratați anterior (LONESTAR- 2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	96% (22/23)
		Fără ciroză	100% (9/9)
		Ciroză	93% (13/14)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

- Aceste date sunt preliminare.
- Acestea sunt studii exploratorii sau de fază 2. Rezultatele trebuie interpretate cu precauție, deoarece numărul de subiecți este mic și ratele RVS pot fi influențate de selectarea pacienților. În studiul ELECTRON (n = 11), durata tratamentului cu peginterferon alfa, în asociere cu sofosbuvir + ribavirină, a fost cuprinsă între 4 și 12 săptămâni.
- Toți pacienții erau non-cirolici în aceste două studii.

Tabelul 22: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 3

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior (FISSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	56% (102/183)
		Fără ciroză	61% (89/145)
		Ciroză	34% (13/38)
Pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon (POSITRON)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	61% (60/98)
		Fără ciroză	68% (57/84)
		Ciroză	21% (3/14)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	30% (19/64)
		Fără ciroză	37% (14/38)
		Ciroză	19% (5/26)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 16 săptămâni	Global	62% (39/63)
		Fără ciroză	63% (25/40)
		Ciroză	61% (14/23)
Netratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global	93% (98/105)
		Fără ciroză	94% (86/92)
		Ciroză	92% (12/13)
Tratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global	77% (112/145)
		Fără ciroză	85% (85/100)
		Ciroză	60% (27/45)
Netratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	67% (28/42)
		Fără ciroză	67% (24/36)
		Ciroză	67% (4/6)
Tratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global ^a	92% (12/13)
		Fără ciroză ^a	100% (8/8)
		Ciroză ^a	80% (4/5)
Netratați anterior (ELECTRON ^b și PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global ^c	97% (38/39)
Tratați anterior (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	83% (20/24)
		Fără ciroză	83% (10/12)
		Ciroză	83% (10/12)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

a. Aceste date sunt preliminare.

b. Acestea sunt studii exploratorii sau de fază 2. Rezultatele trebuie interpretate cu precauție, deoarece numărul de subiecți este mic și ratele RVS pot fi influențate de selectarea pacienților. În studiul ELECTRON (n = 11), durata tratamentului cu peginterferon alfa, în asociere cu sofosbuvir + ribavirină, a fost cuprinsă între 4 și 12 săptămâni.

c. Toți pacienții erau non-cirolici în aceste două studii.

Tabelul 23: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 4, 5 și 6

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	97% (34/35)
		Fără ciroză	100% (33/33)
		Ciroză	50% (1/2)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

Pacienți cu insuficiență renală

Studiul 0154 a fost un studiu clinic efectuat în regim deschis, care a evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu sofosbuvir administrat timp de 24 de săptămâni în asociere cu ribavirină, la 20 de pacienți infectați cu VHC genotipul 1 sau 3, prezentând insuficiență renală severă ce nu necesita dializă. După tratamentul cu sofosbuvir 200 mg sau 400 mg în asociere cu ribavirină, rata RVS12 la

pacienții cu IRST a fost de 40% și, respectiv, 60%. Studiul 0154 a studiat, de asemenea, siguranța și eficacitatea tratamentului cu ledipasvir/sofosbuvir administrat timp de 12 săptămâni la 18 pacienți infectați cu VHC genotipul 1, prezentând insuficiență renală severă ce nu necesita dializă. La momentul inițial al studiului, doi pacienți prezentau ciroză hepatică, iar valoarea medie a ReFG era de 24,9 ml/minut (intervalul de referință fiind între 9,0 și 39,6). RVS12 a fost obținut la 100 % (18/18) dintre pacienții tratați cu ledipasvir/sofosbuvir.

Studiul 4063 a fost un studiu în regim deschis, care a evaluat un tratament combinat cu sofosbuvir și ledipasvir administrat în doză fixă la 95 de pacienți infectați cu VHC și prezentând IRST ce necesita dializă. Ratele RVS pentru grupele de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 8, 12 și 24 de săptămâni au fost de 93% (42/45), 100% (31/31) și, respectiv, 79% (15/19). Dintre cei șapte pacienți care nu au obținut RVS12, niciunul nu a prezentat eșec virusologic sau recăderea bolii.

Studiul 4062 a fost un studiu în regim deschis, care a evaluat un tratament combinat cu sofosbuvir și velpatasvir administrat în doză fixă la 59 de pacienți infectați cu VHC și prezentând IRST ce necesita dializă. Rata RVS a fost de 95% (56/59); dintre cei trei pacienți care nu au obținut RVS12, un pacient finalizase tratamentul cu sofosbuvir și velpatasvir și a manifestat recăderea bolii.

Copii și adolescenți

Eficacitatea sofosbuvirului la pacienții cu infecție cu VHC cu vârsta de 3 ani și peste a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 2, în regim deschis, care a înrolat 106 de pacienți cu infecție cronică cu genotipul 2 (n = 31) sau genotipul 3 (n = 75) al VHC. Pacienții cu infecție cu genotipul 2 sau genotipul 3 al VHC incluși în studiu au fost tratați cu sofosbuvir în asociere cu ribavirină, pe o perioadă de 12 sau, respectiv, 24 săptămâni.

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani:

Sofosbuvirul a fost evaluat la 52 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani cu infecție cu VHC de genotip 2 (n = 13) sau genotip 3 (n = 39). Vârsta mediană a fost de 15 ani (interval de valori: între 12 și 17); 40% dintre pacienți au fost de sex feminin; 90% au fost de rasă albă, 4% de rasă negroidă și 2% de rasă asiatică; 4% au fost de origine hispanică/latinoamericană; greutatea medie a fost de 60,4 kg (interval de valori: între 29,6 și 75,6 kg); 17% au fost tratați anterior; 65% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari decât sau egale cu 800.000 UI/ml și niciun pacient nu a avut ciroză diagnosticată. Majoritatea pacienților (69%) fuseseră infectați prin transmitere verticală.

Rata RVS12 a fost de 98% în total (100% [13/13] la pacienții cu genotipul 2 și de 97% [38/39] la pacienții cu genotipul 3). Niciun pacient nu a manifestat eșec virusologic sub tratament sau recădere; un pacient cu infecție cu genotipul 3 al VHC a obținut RVS4, dar nu a revenit pentru vizita de evaluare a RVS12.

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani:

Sofosbuvirul a fost evaluat la 41 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani cu infecție cu VHC de genotip 2 (n = 13) sau genotip 3 (n = 28). Vârsta mediană a fost de 9 ani (interval de valori: între 6 și 11); 73% dintre pacienți au fost de sex feminin; 71% au fost de rasă albă și 20% de rasă asiatică; 15% au fost de origine hispanică/latinoamericană; greutatea medie a fost de 33,7 kg (interval de valori: între 15,1 și 80,0 kg); 98% nu au fost tratați anterior; 46% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari sau egale cu 800.000 UI/ml și niciun pacient nu a avut ciroză diagnosticată. Majoritatea pacienților (98%) au fost infectați prin transmitere verticală.

Rata RVS12 a fost de 100% (100% [13/13] la pacienții cu genotipul 2 și de 100% [28/28] la pacienții cu genotipul 3). Niciun pacient nu a manifestat eșec virusologic sub tratament sau recădere.

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și <6 ani:

Sofosbuvirul a fost evaluat la 13 pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și <6 ani cu infecție cu VHC de genotip 2 (n = 5) sau genotip 3 (n = 8). Vârsta mediană a fost de 4 ani (interval de valori: între 3 și 5); 77% dintre pacienți au fost de sex feminin; 69% au fost de rasă albă, 8% de rasă negroidă și 8% de rasă asiatică; 8% au fost de origine hispanică/latinoamericană; greutatea medie a fost de 16,8 kg (interval de valori: între 13,0 și 19,2 kg); 100% nu au fost tratați anterior; 23% au avut valori inițiale

ale ARN VHC mai mari sau egale cu 800.000 UI/ml și niciun pacient nu a avut ciroză diagnosticată. Majoritatea pacienților (85%) au fost infectați prin transmitere verticală.

Rata RVS12 a fost de 92% în total (80% [4/5] la pacienții cu genotipul 2 și de 100% [8/8] la pacienții cu genotipul 3). Niciun pacient nu a manifestat eșec virusologic sub tratament sau recădere; un pacient cu infecție cu genotipul 2 al VHC a întrerupt prematur tratamentul de studiu după trei zile, din cauza gustului anormal al medicației, și nu a revenit pentru vizita din Săptămâna 12 post-tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic metabolizat extensiv. Metabolitul activ este format în hepatocite și nu este detectat în plasmă. Metabolitul principal (> 90%), GS-331007, este inactiv. Acesta se formează prin intermediul unor căi secvențiale și paralele cu formarea metabolitului activ.

Absorbție

Proprietățile farmacocinetice ale sofosbuvirului și ale metabolitului circulant principal, GS-331007, au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la pacienți cu hepatită C cronică. În urma administrării orale, sofosbuvirul a fost absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse după aproximativ 0,5-2 ore de la administrarea dozei, indiferent de doză. Concentrația plasmatică maximă de GS-331007 a fost atinsă după 2-4 ore de la administrarea dozei. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1 până la 6 (n = 986), ASC₀₋₂₄ la starea de echilibru pentru sofosbuvir și GS-331007 a fost de 1010 ng•ore/ml și, respectiv, 7200 ng•ore/ml. Comparativ cu subiecții sănătoși (n = 284), la pacienții cu infecție cu VHC, ASC₀₋₂₄ pentru sofosbuvir și GS-331007 a fost cu 57% mai crescută și, respectiv, cu 39% mai scăzută.

Efectele alimentare

Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea unei doze unice de sofosbuvir cu o masă standardizată cu conținut lipidic ridicat a încetinit absorbția sofosbuvirului. Absorbția totală a sofosbuvirului a fost de aproximativ de 1,8 ori mai mare, iar efectul asupra concentrației plasmatice maxime a fost de proporții reduse. Expunerea la GS-331007 nu a fost modificată în prezența unei mese cu conținut lipidic ridicat.

Distributie

Sofosbuvirul nu este un substrat pentru transportorii de captare hepatică, polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 sau 1B3 și transportorul de cationi organici (OCT) 1. Deși este supus secreției tubulare active, GS-331007 nu este un substrat al transportorilor renali, inclusiv transportorul de anioni organici (OAT) 1 sau 3, OCT2, MRP2, gp-P, BCRP sau MATE1. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori ai proteinelor transportoare de medicamente gp-P, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 și OCT1. GS-331007 nu este un inhibitor al OAT1, OCT2 și MATE1.

Sofosbuvirul se leagă în proporție de aproximativ 85% de proteinele plasmatice umane (date *ex vivo*), legarea fiind independentă de concentrația de medicament, pentru doze cuprinse între 1 μg/ml și 20 μg/ml. Legarea GS-331007 de proteine a fost minimă în plasma umană. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea ¹⁴C a fost de aproximativ 0,7.

Metabolizare

Sofosbuvirul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, cu formarea analogului nucleozidic trifosfat GS-461203, activ din punct de vedere farmacologic. Căile de activare metabolică implică succesiv hidroliza carboxilesterului, catalizată de catepsina A (CatA) sau carboxilesteraza 1 (CES1) umane, și scindarea fosforamidatului de către proteina HINT1 (proteina 1 conținând triada histidinică, care se leagă de nucleotide), urmate de fosforilare pe calea de biosinteză a nucleotidelor pirimidinice. Defosforilarea determină formarea metabolitului nucleozidic GS-331007, care nu poate fi refosforilat în mod eficient și care nu are activitate anti-VHC *in vitro*. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt

substraturi sau inhibitori ai UGT1A1 sau ai enzimelor CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6.

După o doză unică de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir administrată oral, sofosbuvirul și GS-331007 au determinat aproximativ 4% și, respectiv, > 90% din expunerea sistemică la medicament (suma ASC ajustate în funcție de greutatea moleculară a sofosbuvirului și a metabolizilor acestuia).

Eliminare

În urma administrării unei doze unice de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir administrate oral, peste 92% din doză a fost recuperată, în medie, în total, aproximativ 80%, 14% și 2,5% fiind regăsită în urină, materii fecale și, respectiv, aer expirat. Cea mai mare parte a dozei de sofosbuvir recuperate în urină a fost sub formă de GS-331007 (78%) și 3,5% sub formă de sofosbuvir. Aceste date indică faptul că eliminarea pe cale renală reprezintă calea majoră de eliminare a GS-331007, o mare parte fiind secretat în mod activ. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru sofosbuvir și GS-331007 a fost de aproximativ 0,4 și, respectiv, 27 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Liniaritatea dozei pentru sofosbuvir și metabolitul primar al acestuia, GS-331007, a fost evaluată la subiecți sănătoși în condiții de repaus alimentar. ASC pentru sofosbuvir și GS-331007 sunt aproximativ proporționale cu doza, pentru dozele cuprinse între 200 mg și 400 mg.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Sex și origine etnică

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, dependente de sex sau originea etnică, pentru sofosbuvir și GS-331007.

Vârșnici

Analiza de farmacocinetică populațională la pacienții cu infecție cu VHC a evidențiat faptul că vârsta nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007, pentru vârste cuprinse între 19 și 75 ani. Studiile clinice cu sofosbuvir au inclus 65 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. În toate grupurile de tratament, ratele de răspuns înregistrate la pacienții cu vârsta de peste 65 ani au fost similare celor raportate la pacienții de vârste mai mici.

Insuficiență renală

Tabelul 24 prezintă în sumar efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală (IR) asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală, conform precizărilor din textul de mai jos.

Tabelul 24: Efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală asupra expunerii (ASC) la sofosbuvir și GS-331007, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală

	Subiecți neinfecțați cu VHC					Subiecți infectați cu VHC	
	IR ușoară (ReFG ≥50 și <80 ml/minut/ 1,73m ²)	IR moderată (ReFG ≥30 și <50 ml/minut/ 1,73m ²)	IR severă (ReFG <30 ml/minut/ 1,73m ²)	IRST care necesită dializă		IR severă (ReFG <30 ml/minut/ 1,73m ²)	IRST care necesită dializă
				Doza la 1 oră înainte de dializă	Doza la 1 oră după dializă		
Sofosbuvir	↑de 1,6 ori	↑de 2,1 ori	↑de 2,7 ori	↑de 1,3 ori	↑de 1,6 ori	↑de ~2 ori	↑de 1,9 ori
GS-331007	↑de 1,6 ori	↑de 1,9 ori	↑de 5,5 ori	↑de ≥10 ori	↑de ≥20 de ori	↑de ~7 ori	↑de 21 de ori

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir la pacienți adulți neinfecțati cu VHC, prezentând insuficiență renală ușoară ($\text{ReFG} \geq 50$ și < 80 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$), moderată ($\text{ReFG} \geq 30$ și < 50 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$) sau severă ($\text{ReFG} < 30$ ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$) și la pacienți cu IRST, care necesită hemodializă, comparativ cu pacienții adulți cu funcție renală normală ($\text{ReFG} > 80$ ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$). GS-331007 este eliminat în mod eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extracție de aproximativ 53%. În urma administrării unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir, o ședință de hemodializă cu o durată de 4 ore a determinat eliminarea a aproximativ 18% din doza de sofosbuvir administrată.

La pacienții adulți infectați cu VHC cu insuficiență renală severă, care au fost tratați cu sofosbuvir 200 mg și ribavirină ($n=10$) sau sofosbuvir 400 mg și ribavirină ($n=10$) timp de 24 de săptămâni, sau cu ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg ($n=18$) timp de 12 săptămâni, profilul farmacocinetic al sofosbuvirului și GS-331007 a fost în concordanță cu cel observat în cazul pacienților adulți cu insuficiență renală severă neinfecțati cu VHC.

Farmacocinetica sofosbuvirului și GS-331007 a fost studiată la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând IRST ce necesită dializă, care au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir ($n=94$) timp de 8, 12 sau 24 de săptămâni, sau cu sofosbuvir/velpatasvir ($n=59$) timp de 12 de săptămâni, comparativ cu pacienți neafecțati de insuficiență renală, în cadrul studiilor de fază 2/3 cu ledipasvir/sofosbuvir și cu sofosbuvir/velpatasvir (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată după administrarea timp de 7 zile a unei doze de 400 mg sofosbuvir la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând insuficiență hepatică moderată și severă (clasele B și C conform clasificării CPT). Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, ASC_{0-24} pentru sofosbuvir a fost cu 126% și 143% mai crescută în cazul insuficienței hepatice moderate și severe, iar ASC_{0-24} pentru GS-331007 a fost cu 18% și, respectiv, 9% mai crescută. Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți adulți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007. Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Expunerile la sofosbuvir și GS-331007 la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste au fost similare cu cele observate la adulții din cadrul studiilor de fază 2/3 în urma administrării de sofosbuvir. Farmacocinetica sofosbuvirului și cea a GS-331007 nu au fost stabilite la copii cu vârsta < 3 ani (vezi pct. 4.2).

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

S-a observat că eficacitatea, în termeni de răspuns virusologic, se corelează cu expunerea la sofosbuvir, precum și la GS-331007. Cu toate acestea, niciuna dintre aceste substanțe nu s-a dovedit a fi un marker indirect general pentru eficacitate (RVS12), în cazul administrării unei doze terapeutice de 400 mg.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolani și câini, dozele mari de amestec diastereoisomeric 1:1 au determinat efecte adverse hepatice (la câini) și cardiace (la șobolani) și reacții gastro-intestinale (la câini). În studiile efectuate la rozătoare, expunerea la sofosbuvir nu a putut fi determinată, probabil din cauza activității crescute a esterazei; cu toate acestea, în cazul administrării dozei care a determinat efecte adverse, expunerea la metabolitul principal GS-331007 a fost de 29 ori mai mare (la șobolani) și de 123 ori mai mare (la câini) decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir. În studiile privind toxicitatea cronică, nu au fost observate modificări hepatice sau cardiace la expuneri de 9 ori mai mari (la șobolani) și de 27 ori mai mari (la câini) decât expunerea clinică.

Sofosbuvirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate pe limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șoareci.

Studiile privind carcinogenitatea, efectuate la șoareci și șobolani, nu au evidențiat existența unui efect carcinogenic al sofosbuvirului, la administrarea în doze de până la 600 mg/kg și zi la șoareci și de până la 750 mg/kg și zi la șobolani. Expunerea la GS-331007 în aceste studii a fost de până la 30 ori mai mare (la șoareci) și de 15 ori mai mare (la șobolani) decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvirul nu a afectat viabilitatea embrion-fetală sau fertilitatea la șobolani și nu a prezentat efecte teratogene în studiile privind dezvoltarea, efectuate la șobolani și iepuri. Nu au fost observate efecte adverse asupra comportamentului, reproducerii sau dezvoltării puilor la șobolani. În studiile la iepuri, expunerea la sofosbuvir a fost de 9 ori mai mare decât expunerea clinică preconizată. În studiile la șobolani, expunerea la sofosbuvir nu a putut fi determinată, însă valorile limită pentru expunerea la metabolitul principal identificat la om au fost de 8 până la 28 ori mai mari decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir.

Compușii derivați din sofosbuvir au traversat placenta, la femelele de șobolan gestante, și au fost detectați în laptele femelelor lactante de șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Filmul

Alcool polivinilic
Dioxid de titan
Macrogol
Talc
Oxid galben de fier

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

6 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele de Sovaldi 400 mg sunt furnizate în flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), prevăzute cu un sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 28 comprimate filmate, un gel desicant de siliciu și o spirală din poliester.

Comprimatele de Sovaldi 200 mg sunt furnizate în flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), prevăzute cu un sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 28 comprimate filmate și o spirală din poliester.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- cutii conținând 1 flacon cu 28 de comprimate filmate
- și, doar pentru comprimatele de 400 mg: cutii conținând 84 (3 flacoane cu 28) de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

EU/1/13/894/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sovaldi 150 mg granule drajefiate în plic
Sovaldi 200 mg granule drajefiate în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sovaldi 150 mg granule drajefiate în plic

Fiecare plic conține sofosbuvir 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare plic de 150 mg conține lactoză 173 mg (sub formă de monohidrat).

Sovaldi 200 mg granule drajefiate în plic

Fiecare plic conține sofosbuvir 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare plic de 200 mg conține lactoză 231 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule drajefiate în plic.

Granule drajefiate în plic de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sovaldi este indicat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică împotriva genotipurilor virusului hepatitic C (VHC), vezi pct. 4.4 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Sovaldi trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratarea pacienților cu HCC.

Doze

Doza recomandată de Sovaldi la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste este bazată pe greutatea corporală (așa cum se detaliază în Tabelul 2). Sovaldi trebuie luat împreună cu alimente (vezi pct. 5.2).

Sovaldi trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente. Nu este recomandată administrarea de Sovaldi în monoterapie (vezi pct. 5.1). Consultați și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele utilizate în asociere cu Sovaldi. Recomandările privind medicamentul(ele) administrat(e) concomitent și durata tratamentului cu Sovaldi în asociere cu alte medicamente sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind medicamentul(ele) administrat(e) concomitent și durata tratamentului la adulți, adolescenți și copii tratați cu Sovaldi în asociere cu alte medicamente

Populația de pacienți*	Tratament	Durata
Pacienți adulți cu HCC de genotip 1, 4, 5 sau 6	Sovaldi + ribavirină ^c + peginterferon alfa	12 săptămâni ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirină ^c A se utiliza numai la pacienții care sunt neeligibili pentru sau prezentând intoleranță la peginterferon alfa (vezi pct. 4.4).	24 săptămâni
Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste cu HCC de genotip 2	Sovaldi ^d + ribavirină ^{c, e}	12 săptămâni ^b
Pacienți adulți cu HCC de genotip 3	Sovaldi + ribavirină ^c + peginterferon alfa	12 săptămâni ^b
	Sovaldi + ribavirină ^c	24 săptămâni
Pacienți adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste cu HCC de genotip 3	Sovaldi ^d + ribavirină ^c	24 săptămâni
Pacienți adulți cu HCC în așteptarea transplantului hepatic	Sovaldi + ribavirină ^c	Până la transplantul hepatic ^f

* Include pacienții infectați concomitent cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

- Pentru pacienții care prezintă infecție cu VHC de genotip 1, tratați anterior, nu există date cu privire la utilizarea de Sovaldi în asociere cu ribavirină și peginterferon alfa (vezi pct. 4.4).
- Trebuie avută în vedere posibila extindere a tratamentului la peste 12 săptămâni, până la un maxim de 24 săptămâni, în special la subgrupurile de pacienți care prezintă unul sau mulți factori cunoscuți a se asocia cu rate reduse de răspuns la tratamentele pe bază de interferon (de exemplu fibroză/ciroză avansate, concentrații virale crescute la momentul inițial, rasă neagră, genotip non-C/C pentru gena IL28B, absența unui răspuns anterior la tratamentul cu peginterferon alfa și ribavirină).
- Adulți: ribavirină bazată pe greutatea corporală (<75 kg = 1000 mg și ≥75 kg = 1200 mg); administrată oral, divizată în două prize, împreună cu alimente. Copii și adolescenți: pentru recomandările de doze pentru ribavirină, vezi Tabelul 3 de mai jos.
- Vezi Tabelul 2 pentru recomandările de doze bazate pe greutatea corporală pentru Sovaldi la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste.
- Vezi Tabelul 3 pentru recomandările de doze bazate pe greutatea corporală pentru ribavirină la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste.
- Vezi „Grupe speciale de pacienți” – „Pacienți în așteptarea transplantului hepatic” mai jos.

Tabelul 2: Doze la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste care utilizează Sovaldi granule orale*

Greutate corporală (kg)	Doze de Sovaldi granule orale	Doză zilnică de sofosbuvir
≥35	două plicuri de granule de 200 mg o dată pe zi	400 mg/zi
între 17 și <35	un plic de granule de 200 mg o dată pe zi	200 mg/zi
<17	un plic de granule de 150 mg o dată pe zi	150 mg/zi

* De asemenea, Sovaldi este disponibil sub formă de comprimat filmat pentru utilizare la copii și adolescenți cu HCC cu vârsta de 3 ani și peste (vezi pct. 5.1). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Sovaldi 200 mg sau 400 mg comprimate.

La adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste se recomandă următoarele doze de ribavirină, doza de ribavirină fiind utilizată divizat, în două prize zilnice și se administrează împreună cu alimente:

Tabelul 3: Îndrumări pentru stabilirea dozelor de ribavirină la administrarea în asociere cu Sovaldi la adolescenți și copii infectați cu VHC, cu vârsta de 3 ani și peste

Greutate corporală, kg	Doză de ribavirină*
<47	15 mg/kg/zi
47-49	600 mg/zi
50-65	800 mg/zi
66-80	1000 mg/zi
>81	1200 mg/zi

* Doza zilnică de ribavirină depinde de greutatea corporală și se administrează oral, divizată în două prize, împreună cu alimente.

În ceea ce privește administrarea concomitentă cu alte medicamente antivirale împotriva VHC, cu acțiune directă, vezi pct. 4.4.

Modificarea dozei la adulți

Nu este recomandată reducerea dozei de Sovaldi.

Dacă sofosbuvirul se utilizează în asociere cu peginterferon alfa și un pacient prezintă o reacție adversă gravă, posibil asociată cu administrarea acestui medicament, doza de peginterferon alfa trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa pentru informații suplimentare privind modalitatea de a reduce doza de peginterferon alfa și/sau de a întrerupe administrarea acestui medicament.

Dacă un pacient prezintă o reacție adversă gravă, posibil asociată cu administrarea de ribavirină, doza de ribavirină trebuie modificată sau administrarea trebuie întreruptă, în funcție de necesitate, până ce reacția adversă se remite sau scade în severitate. Tabelul 4 prezintă recomandări privind modificările dozei și întreruperea administrării, în funcție de concentrația de hemoglobină și de statusul cardiac al pacientului.

Table 4: Recomandări privind modificarea dozei de ribavirină în cazul administrării concomitente de Sovaldi la adulți

Valorile analizelor de laborator	Doza de ribavirină se reduce la 600 mg/zi dacă:	Administrarea ribavirinei se întrerupe dacă:
Hemoglobina la pacienții fără afecțiuni cardiace	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina la pacienții cu afecțiuni cardiace stabile în antecedente	hemoglobina scade cu ≥ 2 g/dl în decursul oricărei perioade de tratament de 4 săptămâni	<12 g/dl în pofida administrării unei doze reduse timp de 4 săptămâni

După întreruperea ribavirinei din cauza unor rezultate anormale ale analizelor de laborator sau unor manifestări clinice, se poate încerca reinițierea tratamentului cu ribavirină, cu o doză de 600 mg zilnic, care poate fi ulterior crescută la 800 mg zilnic. Nu se recomandă creșterea dozei până la doza prescrisă inițial (1000 mg până la 1200 mg zilnic).

Modificarea dozei la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste

Nu este recomandată reducerea dozei de Sovaldi.

Dacă un pacient prezintă o reacție adversă gravă, posibil asociată cu administrarea de ribavirină, doza de ribavirină trebuie modificată sau administrarea trebuie întreruptă, în funcție de necesitate, până ce reacția adversă se remite sau scade în severitate. Consultați informațiile de prescriere pentru ribavirină pentru îndrumări privind modificarea dozei sau întreruperea administrării.

Întreruperea administrării

Dacă se întrerupe definitiv administrarea celorlalte medicamente utilizate în asociere cu Sovaldi, administrarea de Sovaldi trebuie, de asemenea, întreruptă (vezi pct. 4.4).

Vărsăturile și dozele omise

Pacienții trebuie instruiți să administreze o doză suplimentară dacă apar vărsături în interval de 2 ore de la administrarea dozei. Dacă vărsăturile apar la mai mult de 2 ore după administrarea dozei, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare. Aceste recomandări se bazează pe cinetica absorbției sofosbuvirului și a GS-331007, care sugerează că cea mai mare parte a dozei este absorbită în interval de 2 ore după administrare.

Dacă se omite o doză și au trecut maximum 18 ore de la ora obișnuită de administrare, pacienții trebuie instruiți să administreze doza cât mai curând posibil și apoi, următoarea doză trebuie luată la ora obișnuită. Dacă au trecut mai mult de 18 ore, pacienții trebuie instruiți să aștepte și să administreze următoarea doză la ora obișnuită. Pacienții trebuie sfătuiți să nu administreze o doză dublă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Sovaldi la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] <30 ml/minut și 1,73 m²) și cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care necesită hemodializă. Sovaldi poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Sovaldi la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasele A, B sau C conform clasificării Child-Pugh-Turcotte [CPT]) (vezi pct. 5.2). Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea medicamentului Sovaldi la pacienții cu ciroză hepatică decompensată.

Pacienți în așteptarea transplantului hepatic

Durata administrării de Sovaldi la pacienți în așteptarea transplantului hepatic trebuie să se bazeze pe o evaluare a beneficiilor și riscurilor potențiale pentru fiecare pacient (vezi pct. 5.1).

Pacienți adulți cărora li s-a efectuat transplant hepatic

Sovaldi în asociere cu ribavirină este recomandat timp de 24 săptămâni la pacienții cărora li s-a efectuat transplant hepatic. La adulți, este recomandată o doză inițială de ribavirină de 400 mg administrată oral, divizată în două prize, împreună cu alimente. Dacă doza inițială de ribavirină este bine tolerată, doza poate fi stabilită treptat până la un maxim de 1000 - 1200 mg pe zi (1000 mg pentru pacienții care cântăresc <75 kg și 1200 mg pentru pacienții care cântăresc ≥75 kg). Dacă doza inițială de ribavirină nu este bine tolerată, doza trebuie redusă, după cum este indicat din punct de vedere clinic, pe baza valorilor hemoglobinei (vezi pct. 5.1).

Copii cu vârsta <3 ani

Siguranța și eficacitatea Sovaldi la copii cu vârsta <3 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Sovaldi trebuie luat la scurt timp înainte de consumul de alimente, la scurt timp după consumul de alimente sau împreună cu alimente.

Pentru a ajuta la înghițirea granulelor orale Sovaldi, se pot utiliza alimente sau apă, așa cum se detaliază mai jos. Ca alternativă, Sovaldi poate fi înghițit fără alimente sau apă.

Administrarea granulelor Sovaldi împreună cu alimente, pentru a facilita înghițirea

În cazul administrării împreună cu alimente, pentru a facilita înghițirea granulelor, pacienții trebuie instruiți să presare granulele pe una sau mai multe linguri de alimente moi, neacide, cu o temperatură egală cu temperatura camerei sau mai mică. Pacienții trebuie sfătuiți să ia granulele de Sovaldi în interval de 30 minute după ce au fost amestecate ușor cu alimente și să înghită întregul conținut, fără a mesteca bolusul, pentru a evita un gust amar. Exemplele de alimente neacide includ sirop de ciocolată, piure de cartofi și înghețată.

Administrarea granulelor Sovaldi împreună cu apă, pentru a facilita înghițirea

În cazul administrării împreună cu apă, pacienții trebuie instruiți privind faptul că granulele pot fi puse direct în gură și înghițite cu apă.

Administrarea granulelor Sovaldi fără alimente sau apă

În cazul administrării fără alimente sau apă, pacienții trebuie instruiți privind faptul că granulele pot fi puse direct în gură și înghițite. Pacienții trebuie sfătuiți să înghită întregul conținut, fără a mesteca (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Medicamentele care sunt inductori puternici ai glicoproteinei-P (gp-P) la nivel intestinal (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină și sunătoare). Administrarea concomitentă va determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir și poate duce la pierderea eficacității Sovaldi (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Nu se recomandă administrarea de Sovaldi în monoterapie; acest medicament trebuie prescris în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C. Dacă se întrerupe definitiv administrarea celorlalte medicamente utilizate în asociere cu Sovaldi, administrarea de Sovaldi trebuie, de asemenea, întreruptă (vezi pct. 4.2). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele prescrise concomitent, înaintea inițierii tratamentului cu Sovaldi.

Bradycardie severă și bloc la nivel cardiac

Au fost observate cazuri cu risc vital de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează în asociere cu amiodarona. În general, bradicardia a apărut în decurs de câteva ore până la câteva zile, dar cazuri cu o durată mai mare până la debut au fost observate mai ales până la 2 săptămâni după începerea tratamentului pentru VHC.

Amiodarona trebuie utilizată la pacienții cărora li se administrează Sovaldi doar atunci când alte tratamente alternative cu medicamente antiaritmice nu sunt tolerate sau sunt contraindicate.

Dacă se consideră că este necesară utilizarea concomitentă a amiodaronei, se recomandă ca pacienții să fie supuși unei monitorizări cardiace în condiții de spitalizare în primele 48 ore de administrare concomitentă, după care monitorizarea în ambulatoriu sau automonitorizarea frecvenței cardiace trebuie să aibă loc zilnic, cel puțin în primele 2 săptămâni de tratament.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, monitorizarea cardiacă specificată mai sus trebuie efectuată și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și care urmează să înceapă tratamentul cu Sovaldi.

Toți pacienții tratați concomitent sau cărora li s-a administrat recent amiodarona trebuie avertizați asupra simptomelor asociate bradicardiei și blocului la nivel cardiac și trebuie îndrumați să solicite de urgență sfatul medicului în cazul în care manifestă astfel de simptome.

Infecția concomitentă cu VHC/VHB (virusul hepatitic B)

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Screeningul pentru VHB trebuie să fie efectuat la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

Pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6, tratați anterior

Sovaldi nu a fost studiat în studii de fază 3, la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6, tratați anterior. De aceea, durata optimă a tratamentului la această grupă de pacienți nu a fost stabilită (vezi și pct. 4.2 și 5.1).

Trebuie avută în vedere tratarea acestor pacienți și posibila extindere a tratamentului cu sofosbuvir, peginterferon alfa și ribavirină la peste 12 săptămâni, până la un maxim de 24 săptămâni, în special la subgrupurile de pacienți prezentând unul sau multipli factori cunoscuți a se asocia cu rate reduse de răspuns la tratamentele pe bază de interferon (fibroză/ciroză avansate, concentrații virale crescute la momentul inițial, rasă neagră, genotip non-C/C pentru gena IL28B).

Tratamentul pacienților cu infecție cu VHC de genotip 5 sau 6

Datele clinice care să susțină utilizarea de Sovaldi la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 5 și 6 sunt foarte limitate (vezi pct. 5.1).

Tratament fără interferon pentru infecția cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6

În studiile de fază 3 nu a fost evaluat tratamentul cu Sovaldi, fără interferon, la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6 (vezi pct. 5.1). Schema optimă de tratament și durata optimă a acestuia nu au fost stabilite. Aceste scheme de tratament trebuie utilizate numai în cazul pacienților care prezintă intoleranță la interferon sau sunt neeligibili pentru administrarea de interferon și care au nevoie urgentă de tratament.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente antivirale împotriva VHC, cu acțiune directă

Sovaldi trebuie administrat concomitent cu alte medicamente antivirale cu acțiune directă numai dacă, pe baza datelor disponibile, se consideră că beneficiul depășește riscurile. Nu există date care să susțină administrarea concomitentă de Sovaldi și telaprevir sau boceprevir. Aceste administrări concomitente nu sunt recomandate (vezi și pct. 4.5).

Sarcina și utilizarea în asociere cu ribavirina

Când se utilizează Sovaldi în asociere cu ribavirină sau peginterferon alfa/ribavirină, femeile aflate la vârstă fertilă sau partenarii acestora trebuie să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și o perioadă de timp după încheierea acestuia, după cum se recomandă în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații suplimentare.

Utilizarea cu inductori moderați ai gp-P

Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P la nivel intestinal (de exemplu modafinil, oxcabazepină și rifapentină) pot determina scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir,

ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu Sovaldi (vezi pct. 4.5).

Utilizarea la pacienții cu diabet

Persoanele cu diabet pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului pentru VHC cu un antiviral cu acțiune directă. La pacienții cu diabet care încep tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar medicația lor pentru diabet trebuie modificată după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pentru diabet a pacientului trebuie informat când se inițiază tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă.

Insuficiență renală

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (ReFG <30 ml/minut și 1,73 m²) și cu IRST, care necesită hemodializă. Sovaldi poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). În cazul utilizării de Sovaldi în asociere cu ribavirină sau peginterferon alfa/ribavirină, consultați și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină privind administrarea la pacienții prezentând o valoare a clearance-ului creatininei (ClCr) <50 ml/minut (vezi și pct. 5.2).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic. După administrarea orală de Sovaldi, sofosbuvirul este absorbit rapid și este metabolizat extensiv în cursul primului pasaj hepatic și la nivel intestinal. Scindarea hidrolitică intracelulară a promedicamentului, catalizată de enzime incluzând carboxilesteraza 1, și etapele succesive de fosforilare, catalizate de nucleotid-kinaze, determină formarea analogului nucleozidic trifosfat al uridinei, activ din punct de vedere farmacologic. Metabolitul circulant principal, GS-331007, este inactiv și răspunzător pentru mai mult de 90% din expunerea sistemică la medicament; acest metabolit se formează prin intermediul unor căi secvențiale și paralele cu formarea metabolitului activ. Sofosbuvirul în formă nemodificată este răspunzător pentru aproximativ 4% din expunerea sistemică la medicament (vezi pct. 5.2). În studiile clinice farmacologice, pentru analizele farmacocinetice au fost monitorizate atât sofosbuvirul, cât și GS-331007.

Sofosbuvirul, dar nu și GS-331007, este un substrat al proteinei transportoare de medicamente gp-P și al proteinei de rezistență la neoplasmul mamar (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Medicamentele care sunt inductori puternici ai gp-P la nivel intestinal (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină și sunătoare,) pot determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi și, de aceea, administrarea lor împreună cu Sovaldi este contraindicată (vezi pct. 4.3). Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P la nivel intestinal (de exemplu modafinil, oxcarbazepină și rifapentină) pot determina scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu Sovaldi (vezi pct. 4.4). Administrarea de Sovaldi în asociere cu medicamente care inhibă gp-P și/sau BCRP poate determina creșterea concentrației plasmatice de sofosbuvir, fără a determina creșteri ale concentrației plasmatice de GS-331007; de aceea, Sovaldi poate fi administrat în asociere cu inhibitori ai gp-P și/sau ai BCRP. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori ai gp-P sau ai BCRP și, de aceea, nu se preconizează ca administrarea lor să determine creșteri ale expunerilor la medicamente care sunt substraturi ale acestor proteine transportoare.

Activarea metabolică intracelulară a sofosbuvirului se realizează în cursul proceselor de hidroliză și fosforilare nucleotidică, având, în general, afinitate redusă și capacitate mare; este puțin probabil ca aceste procese să fie afectate de administrarea concomitentă a altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Este recomandată o monitorizare atentă a valorilor INR (International Normalised Ratio) din cauza faptului că pot să apară modificări ale funcției hepatice în cursul tratamentului cu Sovaldi.

Impactul tratamentului cu AAD asupra medicamentelor metabolizate la nivel hepatic

Farmacocinetica medicamentelor metabolizate la nivel hepatic (de exemplu, medicamente imunosupresoare, cum sunt inhibitorii de calcineurină) poate fi afectată de modificările funcției hepatice în timpul tratamentului cu medicamente antivirale cu acțiune directă (AAD), în legătură cu clearance-ul virusului VHC.

Alte interacțiuni

Informațiile referitoare la interacțiunile medicamentoase dintre Sovaldi și alte medicamente ce pot fi administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 5 de mai jos („↔”: valorile intervalului de încredere [Î] de 90% pentru raportul mediilor geometrice, determinate prin metoda *least-squares*, au fost cuprinse între limitele intervalului de echivalență predefinit; „↑”: valorile s-au extins peste limita superioară a intervalului de echivalență predefinit; „↓”: valorile s-au extins sub limita inferioară a intervalului de echivalență predefinit). Tabelul nu include toate posibilitățile.

Tabelul 5: Interacțiuni între Sovaldi și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
ANALEPTICE		
Modafinil	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducerea gp-P)	Se preconizează că administrarea de Sovaldi concomitent cu modafinil va determina scăderi ale concentrației de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Această administrare concomitentă nu este recomandată.
ANTIARITMICE		
Amiodaronă	Nu se cunoaște efectul asupra concentrațiilor plasmatice de amiodaronă și sofosbuvir.	Administrarea concomitentă a amiodaronei cu o schemă terapeutică ce conține sofosbuvir poate determina bradicardie simptomatică gravă. A se utiliza numai dacă nu este disponibil niciun alt tratament alternativ. Dacă acest medicament se administrează concomitent cu Sovaldi, se recomandă supravegherea atentă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
ANTICOAGULANTE		
Antagoniști ai vitaminei K	Interacțiunea nu a fost studiată.	Este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării tuturor antagoniștilor vitaminei K, din cauza modificărilor funcției hepatice în cursul tratamentului cu Sovaldi.
ANTICONVULSIVE		
Fenobarbital Fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducerea gp-P)	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu fenobarbitalul și fenitoina (vezi pct. 4.3).
Carbamazepină	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ ASC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NSC) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ ASC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NSC) (Inducerea gp-P)	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu carbamazepina (vezi pct. 4.3).
Oxcarbazepină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducerea gp-P)	Se preconizează că administrarea de Sovaldi concomitent cu oxcarbazepină va determina scăderi ale concentrației de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifampicină ^f (doză unică de 600 mg)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NSC) (Inducerea gp-P)	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu rifampicina (vezi pct. 4.3).
Rifabutină	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ ASC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (NSC) GS 331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ ASC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (NSC) (Inducerea gp-P)	Nu este necesară ajustarea dozei de Sovaldi în cazul administrării concomitente cu rifabutina.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
Rifapentină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducerea gp-P)	Se preconizează că administrarea de Sovaldi concomitent cu rifapentină va determina scăderi ale concentrației de sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Sovaldi. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
SUPLIMENTE PE BAZĂ DE PLANTE		
Sunătoare	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducerea gp-P)	Este contraindicată administrarea de Sovaldi împreună cu sunătoarea (vezi pct. 4.3).
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-VHC: INHIBITORI DE PROTEAZĂ VHC		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV sau BOC)	Nu există date privind interacțiunile între medicamente în cazul administrării concomitente de Sovaldi și boceprevir sau telaprevir.
ANALGEZICE NARCOTICE		
Metadonă ^f (Tratament de întreținere cu metadonă [30 până la 130 mg/zilnic])	<i>R-metadonă</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-metadonă</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ ASC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ ASC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau metadonă la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și metadonă.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporină ^e (doză unică de 600 mg)	<i>Ciclosporină</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NSC) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau ciclosporină la inițierea administrării concomitente. După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o posibilă ajustare a dozei de ciclosporină.
Tacrolimus ^e (doză unică de 5 mg)	<i>Tacrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ ASC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NSC) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau tacrolimus la inițierea administrării concomitente. După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o posibilă ajustare a dozei de tacrolimus.
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI DE REVERSTRANSCRIPTAZĂ		
Efavirenz ^f (600 mg o dată pe zi) ^d	<i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ ASC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau efavirenz la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și efavirenz.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
Emtricitabină ^f (200 mg o dată pe zi) ^d	<i>Emtricitabină</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ ASC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau emtricitabină la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și emtricitabină.
Tenofovir disoproxil ^f (245 mg o dată pe zi) ^d	<i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ ASC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau tenofovir disoproxil la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și tenofovir disoproxil.
Rilpivirină ^f (25 mg o dată pe zi)	<i>Rilpivirină</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ ASC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ ASC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ ASC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau rilpivirină la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și rilpivirină.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Sovaldi
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI PROTEAZEI HIV		
Darunavir potențat cu ritonavir ^f (800/100 mg o dată pe zi)	<i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ ASC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau darunavir (potențat cu ritonavir) la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și darunavir.
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI INTEGRAZEI		
Raltegravir ^f (400 mg de două ori pe zi)	<i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ ASC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NSC) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ ASC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir sau raltegravir la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și raltegravir.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Norgestimat/etinilestradiol	<i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ ASC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NSC) <i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ ASC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NSC) <i>Etinilestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ ASC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NSC)	Nu este necesară ajustarea dozei de norgestimat/etinilestradiol la utilizarea concomitentă de sofosbuvir și norgestimat/etinilestradiol.

NSC = nu se cunoaște (nu există date disponibile/nu este cazul)

- Raportul mediilor (Î 90%) parametrilor farmacocinetici pentru medicamentul administrat concomitent cu/fără sofosbuvir și raportul mediilor pentru sofosbuvir și GS-331007 cu/fără medicamentul administrat concomitent. Niciun efect = 1,00.
- Toate studiile privind interacțiunile au fost efectuate la voluntari sănătoși.
- Comparație pe baza datelor bibliografice
- Administrat sub forma Atripla
- Limitele intervalului de bioechivalență: 80%-125%
- Limitele intervalului de echivalență: 70%-143%

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / contracepția la bărbați și femei

La utilizarea de Sovaldi în asociere cu ribavirină sau peginterferon alfa/ribavirină, este necesară prudență extremă pentru a evita sarcina la pacienți și la partenerii pacienților. La toate speciile de animale expuse la ribavirină s-au observat efecte teratogene și/sau embriocide semnificative (vezi pct. 4.4). Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii acestora trebuie să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și o perioadă de timp după încheierea acestuia, după cum se recomandă în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații suplimentare.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea sofosbuvirului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării fetale la șobolani sau la iepuri, la dozele maxime testate. Cu toate acestea, trebuie menționat că nu a fost posibilă estimarea exactă a valorilor limită pentru expunerea la sofosbuvir la șobolani, comparativ cu expunerea la om, la doza clinică recomandată (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de Sovaldi în timpul sarcinii.

Cu toate acestea, în cazul administrării de ribavirină în asociere cu sofosbuvir, trebuie respectate contraindicațiile referitoare la utilizarea ribavirinei în timpul sarcinii (vezi și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sofosbuvirul și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția metaboliților în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. De aceea, Sovaldi nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul Sovaldi asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sovaldi are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-au raportat oboseală, perturbarea atenției, amețeli și vedere încețoșată în timpul tratamentului cu sofosbuvir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță la adulți

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe datele coroborate din cinci studii clinice de fază 3 (controlate și necontrolate).

Sovaldi a fost studiat în asociere cu ribavirină, cu sau fără peginterferon alfa. În cazul acestor asocieri, nu au fost identificate reacții adverse la medicament specifice pentru sofosbuvir. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament care au apărut la pacienții cărora li s-au administrat sofosbuvir și ribavirină sau sofosbuvir, ribavirină și peginterferon alfa au fost oboseala, cefaleea, greața și insomnia.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

La administrarea sofosbuvirului în asociere cu ribavirină sau în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, au fost identificate următoarele reacții adverse la medicament (Tabelul 6). Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos, clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 6: Reacțiile adverse la medicament identificate pentru sofosbuvirul administrat în asociere cu ribavirină sau cu peginterferon alfa și ribavirină

Frecvență	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infecții și infestări:</i>		
Frecvente	rinofaringită	
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>		
Foarte frecvente	scăderea concentrației hemoglobinei	anemie, neutropenie, scăderea numărului de limfocite, scăderea numărului de trombocite
Frecvente	anemie	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>		
Foarte frecvente	apetit alimentar redus ^d	apetit alimentar redus
Frecvente		scădere ponderală
<i>Tulburări psihice:</i>		
Foarte frecvente	insomnie	Insomnie
Frecvente	depresie	depresie, anxietate, agitație
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>		
Foarte frecvente	cefalee	amețeală, cefalee
Frecvente	perturbarea atenției	migrenă, tulburări de memorie, perturbarea atenției
<i>Tulburări oculare:</i>		
Frecvente		vedere încețoșată
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>		
Foarte frecvente		dispnee, tuse
Frecvente	dispnee, dispnee de efort, tuse	dispnee de efort
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>		
Foarte frecvente	greață	diaree, greață, vărsături
Frecvente	disconfort abdominal, constipație, dispepsie	constipație, xerostomie, reflux gastroesofagian
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>		
Foarte frecvente	creșterea bilirubinemiei	creșterea bilirubinemiei
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>		
Foarte frecvente		erupții cutanate tranzitorii, prurit
Frecvente	alopecie, xerodermie, prurit	alopecie, xerodermie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>		
Foarte frecvente		artralgie, mialgie
Frecvente	artralgie, dureri de spate, spasme musculare, mialgie	dureri de spate, spasme musculare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>		
Foarte frecvente	oboseală, iritabilitate	frisoane, oboseală, stare pseudo-gripală, iritabilitate, durere, pirexie
Frecvente	pirexie, astenie	durere toracică, astenie

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirină; c. PEG = peginterferon alfa; d. Apetit alimentar redus a fost identificat ca reacție adversă la medicament în cazul Sovaldi în asociere cu ribavirină soluție orală la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și <12 ani

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Aritmii cardiace

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează în asociere cu amiodarona și/sau alte medicamente care scad frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Afecțiuni cutanate

Cu frecvență necunoscută: sindromul Stevens-Johnson

Alte grupe speciale de pacienți

Infecția concomitentă cu HIV/VHC

Profilul de siguranță al sofosbuvirului și ribavirinei la pacienții adulți prezentând infecție concomitentă cu VHC/HIV a fost similar cu cel observat la pacienții cu monoinfecție cu VHC, tratați cu sofosbuvir și ribavirină în studiile clinice de fază 3 (vezi pct. 5.1).

Pacienți în așteptarea transplantului hepatic

Profilul de siguranță al sofosbuvirului și ribavirinei la pacienții adulți prezentând infecție cu VHC înainte de transplantul hepatic a fost similar cu cel observat la pacienții tratați cu sofosbuvir și ribavirină în studiile clinice de fază 3 (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu insuficiență renală

Sofosbuvir a fost administrat împreună cu ledipasvir, ca tratament combinat în doză fixă, timp de 12 săptămâni, la 18 pacienți cu HCC genotipul 1 și insuficiență renală severă, în cadrul unui studiu efectuat în regim deschis (Studiul 0154). Siguranța sofosbuvirului ca tratament combinat în doză fixă fie cu ledipasvir, fie cu velpatasvir a fost studiată la 154 de pacienți cu IRST ce necesită dializă (Studiul 4062 și Studiul 4063). În acest context, expunerea la metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului este crescută de 20 de ori, depășind nivelurile la care au fost observate reacții adverse în studiile preclinice. În acest set limitat de date referitoare la siguranța clinică, frecvența cu care s-au înregistrat evenimente adverse și decese nu a fost în mod clar crescută față de cea preconizată la pacienții cu IRST.

Pacienți adulți cărora li s-a efectuat transplant hepatic

Profilul de siguranță al sofosbuvirului și ribavirinei la pacienții adulți cărora li s-a efectuat transplant hepatic, diagnosticați cu hepatită C cronică a fost similar cu cel observat la pacienții tratați cu sofosbuvir și ribavirină în studiile clinice de fază 3 (vezi pct. 5.1). În cadrul studiului 0126, scăderile valorilor hemoglobinei în timpul tratamentului au fost foarte frecvente, 32,5% (13/40 pacienți) prezentând o scădere a valorilor hemoglobinei până la <10 g/dl; dintre aceștia, 1 subiect a prezentat, de asemenea, o scădere până la <8,5 g/dl. La opt pacienți (20%) s-a administrat epoetină și/sau un produs din sânge. La 5 pacienți (12,5%), administrarea medicamentelor de studiu a fost oprită, modificată sau întreruptă din cauza evenimentelor adverse.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sovaldi la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste se bazează pe datele provenite de la 106 de pacienți tratați cu Sovaldi și ribavirină timp de 12 săptămâni (pacienți cu genotipul 2) și timp de 24 săptămâni (pacienți cu genotipul 3), în cadrul unui studiu clinic de fază 2, în regim deschis. Nu au fost identificate reacții adverse la medicament specifice pentru Sovaldi. Reacțiile adverse observate au fost în general conforme cu cele observate în cadrul studiilor clinice efectuate cu Sovaldi în asociere cu ribavirină la adulți (vezi Tabelul 6). Appetitul alimentar redus a fost observat ca reacție adversă la medicament foarte frecventă în cazul administrării Sovaldi în asociere cu ribavirină soluție orală la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și <12 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Doza maximă documentată pentru sofosbuvir a constat dintr-o doză unică supraterapeutică de sofosbuvir de 1200 mg, administrată la 59 subiecți sănătoși. În studiul respectiv, nu s-au observat efecte imprevizibile la această doză, iar reacțiile adverse au fost similare din punct de vedere al frecvenței și severității cu cele raportate pentru grupurile de tratament cu placebo și sofosbuvir 400 mg. Nu se cunosc efectele unor doze mai mari.

Nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu Sovaldi. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate. Tratamentul supradozajului cu Sovaldi constă din măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului. Hemodializa poate elimina în mod eficient (rată de eliminare de 53%) metabolitul circulant principal, GS-331007. O ședință de hemodializă cu o durată de 4 ore a determinat eliminarea a 18% din doza administrată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AP08

Mecanism de acțiune

Sofosbuvirul este un inhibitor pan-genotopic al ARN-polimerazei NS5B, polimerază dependentă de ARN-ul VHC, care prezintă un rol esențial în replicarea virală. Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic metabolizat intracelular, cu formarea analogului trifosfat al uridinei (GS-461203), activ din punct de vedere farmacologic, care poate fi încorporat în ARN VHC prin acțiunea polimerazei NS5B, unde determină întreruperea sintezei lanțului. Într-un test biochimic, GS-461203 a inhibat activitatea polimerazei NS5B recombinante asociată genotipurilor VHC 1b, 2a, 3a și 4a, cu o valoare a concentrației inhibitorii de 50% (CI₅₀) cuprinsă între 0,7 și 2,6 μM. GS-461203 (metabolitul activ al sofosbuvirului) nu este un inhibitor al ADN- sau ARN-polimerazelor umane și nici inhibitor al ARN-polimerazei mitocondriale.

Activitate antivirală

În testele cu repliconi ai VHC, valorile concentrației efective (CE₅₀) de sofosbuvir împotriva repliconilor cu lungime completă de genotip 1a, 1b, 2a, 3a și 4a au fost de 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 și, respectiv, 0,04 μM, iar valorile CE₅₀ de sofosbuvir împotriva repliconilor 1b chimerici care codifică NS5B de genotip 2b, 5a sau 6a au fost de 0,014 până la 0,015 μM. Valoarea medie ± DS a CE₅₀ a sofosbuvirului împotriva repliconilor chimerici care codifică secvențe NS5B din izolatele clinice a fost de 0,068 ± 0,024 μM pentru genotipul 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 μM pentru genotipul 1b (n = 29), 0,035 ± 0,018 μM pentru genotipul 2 (n = 15) și 0,085 ± 0,034 μM pentru genotipul 3a (n = 106). În aceste teste, activitatea antivirală *in vitro* a sofosbuvirului împotriva genotipurilor 4, 5 și 6, mai puțin frecvente, a fost similară cu cea observată pentru genotipurile 1, 2 și 3.

Prezența serului uman în concentrație de 40% nu a avut niciun efect asupra activității anti-VHC a sofosbuvirului.

Rezistența

În culturi de celule

În culturi de celule, pentru multiple genotipuri, incluzând 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a și 6a, s-a observat apariția repliconilor VHC prezentând sensibilitate redusă la sofosbuvir. Sensibilitatea redusă la sofosbuvir a fost asociată cu substituția primară S282T la nivelul NS5B la toate genotipurile de repliconi examinate. Mutageneza dependentă de situs la nivelul substituției S282T în repliconi de 8 genotipuri diferite a fost asociată cu o sensibilitate la sofosbuvir de 2 până la 18 ori mai redusă și a diminuat capacitatea de replicare virală cu 89% până la 99%, comparativ cu tipul sălbatic corespunzător. În testele biochimice, polimeraza NS5B recombinantă asociată genotipurilor 1b, 2a, 3a și 4a prezentând substituția S282T a evidențiat o sensibilitate redusă la GS-461203, comparativ cu tipurile sălbatice corespunzătoare.

În studii clinice – Adulți

Pentru o analiză coroborată a datelor de la 991 pacienți cărora li s-a administrat sofosbuvir în studiile de fază 3, 226 pacienți au putut fi incluși în analiza privind rezistența, întrucât au prezentat eșec virusologic sau au întrerupt precoce administrarea medicamentului de studiu și au prezentat o concentrație ARN VHC > 1000 UI/ml. După inițierea tratamentului, au fost disponibile secvențele NS5B de la 225 din 226 pacienți, cu date de secvențiere detaliată (valoarea limită pentru test 1%) de la 221 dintre aceștia. Substituția S282T asociată cu rezistența la sofosbuvir nu a fost detectată la niciunul dintre acești pacienți prin secvențiere detaliată sau secvențiere populațională. Substituția S282T la nivelul NS5B a fost detectată la un singur subiect la care s-a administrat Sovaldi în monoterapie într-un studiu de fază 2. La momentul inițial, acest subiect prezenta <1% S282T la nivelul VHC, dezvoltând S282T (>99%) la 4 săptămâni după tratament, ceea ce a determinat o modificare de 13,5 ori a CE_{50} a sofosbuvirului și a diminuat capacitatea de replicare virală. Substituția S282T a revenit la tipul sălbatic în cursul următoarelor 8 săptămâni și nu a mai fost detectabilă prin secvențiere detaliată, efectuată la 12 săptămâni după tratament.

În studiile clinice de fază 3, la multipli pacienți prezentând infecție cu VHC de genotip 3 au fost detectate două substituții la nivelul NS5B, L159F și V321A, în probele analizate în cazul apariției recăderii virusologice după încheierea tratamentului. Nu s-a detectat nicio modificare privind sensibilitatea fenotipică la sofosbuvir sau ribavirină în izolatele clinice în care au fost observate aceste substituții. De asemenea, substituțiile S282R și L320F au fost detectate în cursul tratamentului, la un subiect cu răspuns parțial la tratament, aflat înainte de transplant; substituțiile au fost identificate prin secvențiere detaliată. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații.

Efectul polimorfismului VHC inițial asupra rezultatelor tratamentului

Adulți

Prin secvențiere populațională, s-au obținut secvențele NS5B inițiale pentru 1292 dintre pacienții participanți în studiile de fază 3; la niciunul dintre subiecții pentru care a fost disponibilă secvența inițială nu a fost detectată substituția S282T. Într-o analiză care a evaluat efectul polimorfismului inițial asupra rezultatelor tratamentului, nu s-a observat nicio asociere semnificativă din punct de vedere statistic între prezența unei variante NS5B a VHC la momentul inițial și rezultatele tratamentului.

Copii și adolescenți

Prezența variantelor asociate cu rezistența (VAR) pentru NS5B nu a afectat rezultatul tratamentului; toți pacienții cu VAR ale inhibitorilor nucleozidici ai NS5B la momentul inițial au obținut RVS în urma tratamentului cu sofosbuvir.

Rezistența încrucișată

Repliconii VHC prezentând substituția S282T, asociată cu rezistența la sofosbuvir, și-au menținut sensibilitatea completă la alte clase de medicamente anti-VHC. Sofosbuvirul și-a menținut activitatea împotriva NS5B prezentând substituțiile L159F și L320F, asociate cu rezistența la alți inhibitori nucleozidici. Sofosbuvirul a fost în totalitate activ împotriva substituțiilor asociate cu rezistența la alte

antivirale cu acțiune directă, cu mecanisme de acțiune diferite, cum sunt inhibitorii non-nucleozidici ai NS5B, inhibitorii proteazei NS3 și inhibitorii de NS5A.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea sofosbuvirului a fost evaluată în cinci studii de fază 3, la un total de 1568 pacienți adulți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1 până la 6. Unul dintre studii a fost efectuat la pacienți netratați anterior, cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1, 4, 5 sau 6, în asociere cu peginterferon alfa 2a și ribavirină, iar celelalte patru studii s-au efectuat la pacienți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 2 sau 3, în asociere cu ribavirină, incluzând următoarele studii: un studiu la pacienți netratați anterior, un studiu la pacienți prezentând intoleranță la interferon, care erau neeligibili pentru sau refuzau tratamentul cu interferon, un studiu la pacienți tratați anterior cu un tratament pe bază de interferon și un studiu care a inclus pacienți indiferenți de antecedentele terapeutice sau de posibilitatea de a urma tratament cu interferon. Pacienții din aceste studii au avut boală hepatică compensată, inclusiv ciroză. Sofosbuvir s-a administrat în doză de 400 mg o dată pe zi. Doza de ribavirină a depins de greutatea corporală, fiind cuprinsă între 1000-1200 mg pe zi, administrată în două prize, iar doza de peginterferon alfa 2a a fost de 180 µg pe săptămână, dacă acest medicament a făcut parte din asocierea terapeutică. Durata tratamentului a fost fixă în fiecare studiu și nu a depins de valorile ARN VHC ale pacienților (algoritmul terapeutic fiind independent de răspuns).

În studiile clinice, concentrațiile plasmatice de ARN VHC au fost măsurate utilizând testul VHC COBAS TaqMan (versiunea 2.0), indicat a se utiliza împreună cu sistemul „High Pure System”. Testul a avut o limită inferioară de cuantificare (LIC) de 25 UI/ml. Răspunsul virusologic susținut (RVS) a reprezentat criteriul principal de evaluare pentru determinarea ratei de vindecare a infecției cu VHC în toate studiile; răspunsul a fost definit ca atingerea unei valori a ARN VHC mai mică decât LIC la 12 săptămâni după încheierea tratamentului (RVS12).

Studii clinice la pacienți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1, 4, 5 și 6

Pacienți adulți netratați anterior - NEUTRINO (studiul 110)

NEUTRINO a fost un studiu în regim deschis, cu grup unic, care a evaluat un tratament de 12 săptămâni cu sofosbuvir în asociere cu peginterferon alfa 2a și ribavirină, la pacienți netratați anterior, prezentând infecție cu VHC de genotip 1, 4, 5 sau 6.

Pacienții tratați (n = 327) aveau vârsta mediană de 54 ani (interval: 19 până la 70); 64% dintre pacienți erau bărbați; 79% erau de rasă caucaziană; 17% de rasă neagră; 14% erau hispanici sau latino-americieni; valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 29 kg/m² (interval: 18 până la 56 kg/m²); 78% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log₁₀ UI/ml; 17% aveau ciroză; 89% aveau VHC de genotip 1 și 11% aveau VHC de genotip 4, 5 sau 6. Tabelul 7 prezintă ratele de răspuns pentru grupul de tratament cu sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirină.

Tabelul 7: Ratele de răspuns în studiul NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni (n = 327)
RVS12 global	91% (296/327)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12	
Eșec virusologic sub tratament	0/327
Recădere ^a	9% (28/326)
Altele ^b	1% (3/327)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 8 prezintă ratele de răspuns pentru subgrupuri selectate.

Tabelul 8: Ratele de RVS12 în studiul NEUTRINO pentru subgrupuri selectate

	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni (n = 327)
Genotip	
Genotip 1	90% (262/292)
Genotip 4, 5 sau 6	97% (34/35)
Ciroză	
Nu	93% (253/273)
Da	80% (43/54)
Rasă	
Neagră	87% (47/54)
Non-neagră	91% (249/273)

Ratele de RVS12 au prezentat valori similare la pacienții cu genotipul C/C pentru gena IL28B [94/95 (99%)] sau cu un genotip non-C/C (C/T sau T/T) [202/232 (87%)]; determinarea genotipului s-a efectuat la momentul inițial.

La 27/28 pacienți cu VHC de genotip 4 s-a obținut RVS12. La un singur subiect cu infecție cu VHC de genotip 5 și la toți cei 6 pacienți cu infecție cu VHC de genotip 6 s-a obținut RVS12 în acest studiu.

Studii clinice la pacienți cu hepatită C cronică de genotip 2 și 3

Adulți netratați anterior - FISSION (studiul 1231)

FISSION a fost un studiu randomizat, în regim deschis, controlat cu un comparator activ, care a evaluat 12 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină comparativ cu 24 săptămâni de tratament cu peginterferon alfa 2a și ribavirină la pacienții netratați anterior, prezentând infecție cu VHC de genotip 2 sau 3. Dozele de ribavirină utilizate în grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și peginterferon alfa 2a + ribavirină au fost de 1000-1200 mg/zi, în funcție de greutatea corporală, și, respectiv, 800 mg/zi, independent de greutate. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 și stratificați în funcție de ciroză (prezența sau absența acesteia), genotipul VHC (genotip 2 sau 3) și valoarea ARN VHC de la momentul inițial ($<6 \log_{10}$ UI/ml sau $\geq 6 \log_{10}$ UI/ml). Au fost înrolați pacienți cu VHC de genotip 2 sau 3 într-un raport de aproximativ 1:3.

Pacienții tratați (n = 499) aveau vârsta mediană de 50 ani (interval: 19 până la 77); 66% dintre pacienți erau bărbați; 87% erau de rasă caucaziană; 3% de rasă neagră; 14% erau hispanici sau latino-americieni; valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 28 kg/m² (interval: 17 până la 52 kg/m²); 57% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log₁₀ UI/ml; 20% aveau ciroză; 72% aveau VHC de genotip 3. Tabelul 9 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și peginterferon alfa + ribavirină.

Tabelul 9: Ratele de răspuns în studiul FISSION

	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 256)^a	PEG+RBV 24 săptămâni (n = 243)
RVS12 global	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotip 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotip 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12		
Eșec virusologic sub tratament	<1% (1/256)	7% (18/243)
Recădere ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Altele ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Analiza privind eficacitatea include 3 pacienți cu infecție cu VHC recombinant de genotip 2/1.

b. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.

c. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Diferența dintre ratele de RVS12 global între grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și peginterferon alfa + ribavirină a fost de 0,3% (interval de încredere 95%: -7,5% până la 8,0%), studiul îndeplinind criteriul de non-inferioritate predefinit.

Ratele de răspuns pentru pacienții cu ciroză la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 10, în funcție de genotipul VHC.

Tabelul 10: Ratele de RVS12 în studiul FISSION, în funcție de prezența/absența cirozei și de genotip

	Genotip 2		Genotip 3	
	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 73) ^a	PEG+RBV 24 săptămâni (n = 67)	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 183)	PEG+RBV 24 săptămâni (n = 176)
Ciroză				
Nu	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 privind eficacitatea include 3 pacienți cu infecție cu VHC recombinant de genotip 2/1.

Adulți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon - POSITRON (studiul 107)

POSITRON a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat 12 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină (n = 207) comparativ cu placebo (n = 71) la pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 3:1 și stratificați în funcție de ciroză (prezența sau absența acesteia).

Pacienții tratați (n = 278) aveau vârsta mediană de 54 ani (interval: 21 până la 75); 54% dintre pacienți erau bărbați; 91% erau de rasă caucaziană; 5% de rasă neagră; 11% erau hispanici sau latino-americieni; valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 28 kg/m² (interval: 18 până la 53 kg/m²); 70% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log₁₀ UI/ml; 16% aveau ciroză; 49% aveau VHC de genotip 3. Proporțiile de pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon au fost de 9%, 44% și, respectiv, 47%. Majoritatea pacienților nu primiseră un tratament anterior pentru VHC (81,3%). Tabelul 11 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile de tratament cu sofosbuvir + ribavirină și placebo.

Tabelul 11: Ratele de răspuns în studiul POSITRON

	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 207)	Placebo 12 săptămâni (n = 71)
RVS12 global	78% (161/207)	0/71
Genotip 2	93% (101/109)	0/34
Genotip 3	61% (60/98)	0/37
Rezultate pentru pacienții fără RVS12		
Eșec virusologic sub tratament	0/207	97% (69/71)
Recădere ^a	20% (42/205)	0/0
Altele ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Rata de RVS12 în grupul de tratament cu sofosbuvir + ribavirină a diferit în mod semnificativ, din punct de vedere statistic, comparativ cu placebo (p <0,001).

Tabelul 12 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip, prezența/absența cirozei și clasificarea în funcție de interferon.

Tabelul 12: Ratele de RVS12 în studiul POSITRON, în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate

	SOF+RBV 12 săptămâni	
	Genotip 2 (n = 109)	Genotip 3 (n = 98)
Ciroză		
Nu	92% (85/92)	68% (57/84)
Da	94% (16/17)	21% (3/14)
Clasificarea în funcție de interferon		
Neeligibili pentru tratament	88% (36/41)	70% (33/47)
Intoleranți	100% (9/9)	50% (4/8)
Refuzând tratamentul	95% (56/59)	53% (23/43)

Adulți tratați anterior - FUSION (studiul 108)

FUSION a fost un studiu randomizat, dublu-orb, care a evaluat 12 sau 16 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină la pacienții la care nu s-a obținut un RVS cu un tratament anterior pe bază de interferon (pacienți cu recădere sau care nu au răspuns la tratament). Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 și stratificați în funcție de ciroză (prezența sau absența acesteia) și de genotipul VHC (genotip 2 sau 3).

Pacienții tratați (n = 201) aveau vârsta mediană de 56 ani (interval: 24 până la 70); 70% dintre pacienți erau bărbați; 87% erau de rasă caucaziană; 3% de rasă neagră; 9% erau hispanici sau latino-americani; valoarea medie a indicelui de masă corporală era de 29 kg/m² (interval: 19 până la 44 kg/m²); 73% aveau valori inițiale ale ARN VHC de peste 6 log₁₀ UI/ml; 34% aveau ciroză; 63% aveau VHC de genotip 3; 75% prezentaseră anterior recăderi. Tabelul 13 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile tratate cu sofosbuvir + ribavirină pentru 12 săptămâni și 16 săptămâni.

Tabelul 13: Ratele de răspuns în studiul FUSION

	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 103)^a	SOF+RBV 16 săptămâni (n = 98)^a
RVS12 global	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotip 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotip 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12		
Eșec virusologic sub tratament	0/103	0/98
Recădere ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Altele ^c	3% (3/103)	0/98

a. Analiza privind eficacitatea include 6 pacienți cu infecție cu VHC recombinant de genotip 2/1.

b. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.

c. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 14 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip, prezența/absența cirozei și răspunsul la un tratament anterior pentru VHC.

Tabelul 14: Ratele de RVS12 în studiul FUSION în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate

	Genotip 2		Genotip 3	
	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 39)	SOF+RBV 16 săptămâni (n = 35)	SOF+RBV 12 săptămâni (n = 64)	SOF+RBV 16 săptămâni (n = 63)
Ciroză				
Nu	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)
Răspuns la tratamentul anterior pentru VHC				
Subiecți cu recădere	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Subiecți fără răspuns	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Adulți netratați anterior și tratați anterior - VALENCE (studiul 133)

VALENCE a fost un studiu de fază 3 care a evaluat sofosbuvirul în asociere cu ribavirina, dozată în funcție de greutatea corporală, pentru tratamentul infecției cu VHC de genotip 2 sau 3 la pacienți netratați anterior sau la pacienți la care nu s-a obținut un RVS cu tratamentul anterior pe bază de interferon, inclusiv pacienți cu ciroză compensată. Inițial, studiul a fost conceput pentru a compara direct efectele tratamentului cu sofosbuvir și ribavirină, față de placebo, administrate timp de 12 săptămâni. Pe baza rezultatelor obținute în cursul studiului, s-a renunțat la administrarea în regim orb; la toți pacienții cu infecție cu VHC de genotip 2 au fost administrate sofosbuvir și ribavirină timp de 12 săptămâni, în timp ce tratamentul pentru pacienții cu infecție cu VHC de genotip 3 a fost extins la 24 săptămâni. Unsprezece pacienți cu infecție cu VHC de genotip 3 încheiaseră deja tratamentul de 12 săptămâni cu sofosbuvir și ribavirină, la data modificării protocolului.

Pacienții tratați (n = 419) aveau vârsta mediană de 51 ani (interval: 19 până la 74); 60% dintre pacienți erau bărbați; valoarea mediană a indicelui de masă corporală era de 25 kg/m² (interval: 17 până la 44 kg/m²); valoarea medie inițială a ARN VHC era de 6,4 log₁₀ UI/ml; 21% aveau ciroză; 78% aveau VHC de genotip 3; 65% prezentaseră anterior recăderi. Tabelul 1 prezintă ratele de răspuns pentru grupurile tratate cu sofosbuvir + ribavirină pentru 12 săptămâni și 24 săptămâni.

Pacienții la care s-a administrat placebo nu au fost incluși în tabel, deoarece la niciunul nu s-a obținut RVS12.

Tabelul 15: Ratele de răspuns în studiul VALENCE

	Genotip 2 SOF+RBV 12 săptămâni (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 12 săptămâni (n = 11)	Genotip 3 SOF+RBV 24 săptămâni (n = 250)
RVS12 global	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12			
Eșec virusologic sub tratament	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recădere ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Altele ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 16 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip, prezența/absența cirozei și expunerea la un tratament anterior pentru VHC.

Tabelul 16: Ratele de RVS12 în studiul VALENCE în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate

	Genotip 2 SOF+RBV 12 săptămâni (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 24 săptămâni (n = 250)
Netratați anterior	97% (31/32)	93% (98/105)
Non-cirofici	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirofici	100% (2/2)	92% (12/13)
Tratați anterior	90% (37/41)	77% (112/145)
Non-cirofici	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirofici	88% (7/8)	60% (27/45)

Concordanța între RVS12 și RVS24

Concordanța dintre RVS12 și RVS24 (RVS la 24 săptămâni după încheierea tratamentului) în cazul administrării de sofosbuvir în asociere cu ribavirină sau cu ribavirină și interferon pegilat demonstrează o valoare predictivă pozitivă de 99% și o valoare predictivă negativă de 99%.

Eficacitate și siguranță clinică la grupe speciale de pacienți

Pacienții adulți cu infecție concomitentă cu VHC/HIV - PHOTON-1 (studiul 123)

Sofosbuvirul a fost studiat într-un studiu clinic în regim deschis care a evaluat siguranța și eficacitatea a 12 sau 24 săptămâni de tratament cu sofosbuvir și ribavirină la pacienți cu hepatită C cronică cu VHC de genotip 1, 2 sau 3, prezentând infecție concomitentă cu HIV-1. Pacienții cu VHC de genotip 2 și 3 au fost incluși în studiu indiferent dacă urmaseră sau nu un tratament anterior; pacienții cu VHC de genotip 1 nu urmaseră un tratament anterior. Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 2 sau 3, netratați anterior, și de 24 săptămâni la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 3, tratați anterior, precum și la pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1. Pacienților li s-au administrat zilnic 400 mg sofosbuvir și ribavirină dozată în funcție de greutatea corporală (1000 mg pentru pacienții cu greutatea <75 kg sau 1200 mg pentru pacienții cu greutatea ≥75 kg). Pacienții aveau un număr de celule CD4+ > 500 celule/mm³, fără a se afla sub tratament antiretroviral, sau aveau un număr de celule CD4+ > 200 celule/mm³ și prezentau supresie virusologică pentru HIV-1. La înrolarea în studiu, 95% dintre pacienți urmau tratament antiretroviral. Sunt disponibile date preliminare privind RVS12 de la 210 pacienți.

Tabelul 17 prezintă ratele de răspuns, în funcție de genotip și expunerea la un tratament anterior pentru VHC.

Tabelul 17: Ratele de răspuns în studiul PHOTON-1

	Grup SOF+RBV cu genotip 2/3, netratați anterior 12 săptămâni (n = 68)	Grup SOF+RBV cu genotip 2/3, tratați anterior 24 săptămâni (n = 28)	Grup SOF+RBV cu genotip 1, netratați anterior 24 săptămâni (n = 114)
RVS12 global	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Rezultate pentru pacienții fără RVS12			
Eșec virusologic sub tratament	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recădere ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Altele ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC <LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS12 și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tabelul 18 prezintă rezultatele analizelor de subgrup, în funcție de genotip și prezența/absența cirozei.

Tabelul 18: Ratele de RVS12 în studiul PHOTON-1 în funcție de genotip, pentru subgrupuri selectate

	VHC de genotip 2		VHC de genotip 3	
	SOF+RBV 12 săptămâni NA (n = 26)	SOF+RBV 24 săptămâni TA (n = 15)	SOF+RBV 12 săptămâni NA (n = 42)	SOF+RBV 24 săptămâni TA (n = 13)
Global	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Fără ciroză	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Ciroză	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

NA = netratați anterior; TA = tratați anterior.

Pacienți adulți în așteptarea transplantului hepatic - Studiul 2025

Sofosbuvirul a fost studiat la pacienți cu infecție cu VHC înaintea procedurii de transplant hepatic, într-un studiu clinic în regim deschis, care a evaluat siguranța și eficacitatea sofosbuvirului și ribavirinei administrate înaintea transplantului pentru a preveni reinfectarea cu VHC post-transplant. Criteriul principal de evaluare în studiu a fost răspunsul virusologic post-transplant (RVpT, ARN VHC <LIC la 12 săptămâni post-transplant). Pacienții cu infecție cu VHC, indiferent de genotip, cu carcinom hepatocelular (CHC) îndeplinind criteriile MILAN, au primit 400 mg sofosbuvir și 1000-1200 mg ribavirină zilnic, timp de maxim 24 săptămâni, perioadă modificată ulterior la 48 săptămâni, sau până la transplantul hepatic, în funcție de care dintre aceste evenimente a survenit primul. S-a efectuat o analiză intermediară la 61 pacienți care au primit sofosbuvir și ribavirină; majoritatea pacienților aveau VHC de genotip 1, 44 pacienți prezentau insuficiență hepatică clasa A și 17 pacienți insuficiență hepatică clasa B, conform clasificării CPT. Dintre acești 61 pacienți, 44 au primit un transplant hepatic după o perioadă de tratament cu sofosbuvir și ribavirină de până la 48 săptămâni; 41 dintre acești pacienți aveau valori ale ARN VHC <LIC la momentul transplantului. În Tabelul 19 sunt prezentate ratele de răspuns virusologic pentru cei 41 pacienți cu transplant, cu valori ale ARN VHC <LIC. Durata supresiei virale înainte de transplant a reprezentat factorul cu cel mai ridicat grad predictiv pentru RVpT la pacienții la care valoarea ARN VHC era <LIC la momentul transplantului.

Tabelul 19: Răspunsul virusologic post-transplant la pacienții cu valori ale ARN VHC <LIC la momentul transplantului hepatic

	Săptămâna 12 post-transplant (RVpT) ^b
Răspunsul virusologic la pacienții evaluabili ^a	23/37 (62%)

a. Pacienții evaluabili au fost cei care au atins săptămâna post-transplant specificată, la data analizei intermediare.

b. RVpT: răspunsul virusologic post-transplant (ARN VHC <LIC la 12 săptămâni după procedură).

La pacienții la care s-a întrerupt administrarea tratamentului după 24 săptămâni, conform protocolului, rata de recădere a fost de 11/15.

Pacienți adulți cărora li s-a efectuat transplant hepatic – Studiul 0126

Sofosbuvirul a fost studiat într-un studiu clinic, în regim deschis, care a evaluat siguranța și eficacitatea unui tratament cu sofosbuvir și ribavirină administrat timp de 24 săptămâni la pacienți cărora li s-a efectuat transplant hepatic, diagnosticați cu hepatită C cronică. Pacienții eligibili aveau vârsta ≥ 18 ani și li se efectuase un transplant hepatic cu 6 până la 150 luni înainte de selecție. Pacienții aveau ARN VHC ≥ 10⁴ UI/ml la momentul selecției și dovezi documentate de infecție cronică cu VHC înainte de transplant. Doza inițială de ribavirină a fost de 400 mg, administrată zilnic, divizată în prize. Dacă la pacienți s-au menținut valori ale hemoglobinei ≥ 12 g/dl, doza de ribavirină a fost crescută la săptămânile 2 și 4 și ulterior la interval de 4 săptămâni, până s-a atins doza adecvată în funcție de greutatea corporală (1000 mg pe zi la pacienții cu greutatea <75 kg, 1200 mg pe zi la pacienții cu greutatea ≥ 75 kg). Doza mediană de ribavirină a fost de 600 mg-800 mg pe zi, în săptămânile 4-24.

Au fost înrolați patruzeci de pacienți (33 cu infecție cu VHC de genotip 1, 6 cu infecție cu VHC de genotip 3 și unul cu infecție cu VHC de genotip 4); dintre aceștia, 35 au prezentat un eșec la tratamentul anterior pe bază de interferon și 16 aveau ciroză. La 28 dintre 40 (70%) pacienți s-a obținut RVS12: 22/33 (73%) cu infecție cu VHC de genotip 1, 6/6 (100%) cu infecție cu VHC de genotip 3 și 0/1 (0%) cu infecție cu VHC de genotip 4. La toți pacienții la care s-a obținut RVS12, s-a obținut RVS24 și RVS48.

Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice

Tabelele următoare (Tabelul 20 până la Tabelul 23) prezintă datele din studiile de fază 2 și fază 3 relevante pentru regimul de dozaj, pentru a facilita alegerea de către medici a schemei terapeutice optime pentru fiecare pacient.

Tabelul 20: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	90% (262/292)
		Genotip 1a	92% (206/225)
		Genotip 1b	83% (55/66)
		Fără ciroză	93% (253/273)
		Ciroză	80% (43/54)
Netratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global	76% (87/114)
		Genotip 1a	82% (74/90)
		Genotip 1b	54% (13/24)
		Fără ciroză	77% (84/109)
		Ciroză	60% (3/5)
Netratați anterior (QUANTUM ^b și 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global ^c	65% (104/159)
		Genotip 1a ^c	69% (84/121)
		Genotip 1b ^c	53% (20/38)
		Fără ciroză ^c	68% (100/148)
		Ciroză ^c	36% (4/11)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

- Pentru pacienții cu infecție cu VHC de genotip 1, tratați anterior, nu există date cu privire la utilizarea sofosbuvirului în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Trebuie avută în vedere tratarea acestor pacienți și posibila extindere a tratamentului cu sofosbuvir, peginterferon alfa și ribavirină la peste 12 săptămâni, până la un maxim de 24 săptămâni, în special la subgrupurile de pacienți prezentând unul sau mulți factori cunoscuți a se asocia cu rate reduse de răspuns la tratamentele pe bază de interferon (absența unui răspuns anterior la tratamentul cu peginterferon alfa și ribavirină, fibroză/ciroză avansate, concentrații virale crescute la momentul inițial, rasă neagră, genotip non-C/C pentru gena IL28B).
- Acestea sunt studii exploratorii sau de fază 2. Rezultatele trebuie interpretate cu precauție, deoarece numărul de subiecți este mic și ratele RVS pot fi influențate de selectarea pacienților.
- Date coroborate din ambele studii.

Tabelul 21: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 2

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior (FISSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	95% (69/73)
		Fără ciroză	97% (59/61)
		Ciroză	83% (10/12)

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon (POSITRON)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	93% (101/109)
		Fără ciroză	92% (85/92)
		Ciroză	94% (16/17)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	82% (32/39)
		Fără ciroză	90% (26/29)
		Ciroză	60% (6/10)
Netratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	97% (31/32)
		Fără ciroză	97% (29/30)
		Ciroză	100% (2/2)
Tratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	90% (37/41)
		Fără ciroză	91% (30/33)
		Ciroză	88% (7/8)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 16 săptămâni	Global	89% (31/35)
		Fără ciroză	92% (24/26)
		Ciroză	78% (7/9)
Netratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	88% (23/26)
		Fără ciroză	88% (22/25)
		Ciroză	100% (1/1)
Tratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global ^a	93% (14/15)
		Fără ciroză ^a	92% (12/13)
		Ciroză ^a	100% (2/2)
Netratați anterior (ELECTRON ^b și PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global ^c	96% (25/26)
Tratați anterior (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	96% (22/23)
		Fără ciroză	100% (9/9)
		Ciroză	93% (13/14)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

a. Aceste date sunt preliminare.

b. Acestea sunt studii exploratorii sau de fază 2. Rezultatele trebuie interpretate cu precauție, deoarece numărul de subiecți este mic și ratele RVS pot fi influențate de selectarea pacienților. În studiul ELECTRON (n = 11), durata tratamentului cu peginterferon alfa, în asociere cu sofosbuvir + ribavirină, a fost cuprinsă între 4 și 12 săptămâni.

c. Toți pacienții erau non-cirolici în aceste două studii.

Tabelul 22: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 3

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior (FISSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	56% (102/183)
		Fără ciroză	61% (89/145)
		Ciroză	34% (13/38)
Pacienți prezentând intoleranță la interferon, neeligibili pentru sau refuzând tratamentul cu interferon (POSITRON)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	61% (60/98)
		Fără ciroză	68% (57/84)
		Ciroză	21% (3/14)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	30% (19/64)
		Fără ciroză	37% (14/38)
		Ciroză	19% (5/26)
Tratați anterior (FUSION)	SOF+RBV 16 săptămâni	Global	62% (39/63)
		Fără ciroză	63% (25/40)
		Ciroză	61% (14/23)
Netratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global	93% (98/105)
		Fără ciroză	94% (86/92)
		Ciroză	92% (12/13)

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Tratați anterior (VALENCE)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global	77% (112/145)
		Fără ciroză	85% (85/100)
		Ciroză	60% (27/45)
Netratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 săptămâni	Global	67% (28/42)
		Fără ciroză	67% (24/36)
		Ciroză	67% (4/6)
Tratați anterior și infectați concomitent cu HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 săptămâni	Global ^a	92% (12/13)
		Fără ciroză ^a	100% (8/8)
		Ciroză ^a	80% (4/5)
Netratați anterior (ELECTRON ^b și PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global ^c	97% (38/39)
Tratați anterior (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	83% (20/24)
		Fără ciroză	83% (10/12)
		Ciroză	83% (10/12)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

a. Aceste date sunt preliminare.

b. Acestea sunt studii exploratorii sau de fază 2. Rezultatele trebuie interpretate cu precauție, deoarece numărul de subiecți este mic și ratele RVS pot fi influențate de selectarea pacienților. În studiul ELECTRON (n = 11), durata tratamentului cu peginterferon alfa, în asociere cu sofosbuvir + ribavirină, a fost cuprinsă între 4 și 12 săptămâni.

c. Toți pacienții erau non-cirolici în aceste două studii.

Tabelul 23: Rezultatele în funcție de schema terapeutică și de durata tratamentului, o comparație între studiile clinice efectuate la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 4, 5 și 6

Populația de pacienți (Numărul/denumirea studiului)	Schema terapeutică/Durata	Subgrup	Rata RVS12 % (n/N)
Netratați anterior (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 săptămâni	Global	97% (34/35)
		Fără ciroză	100% (33/33)
		Ciroză	50% (1/2)

n = numărul de pacienți cu răspuns RVS12; N = numărul total de pacienți din grup.

Pacienți cu insuficiență renală

Studiul 0154 a fost un studiu clinic efectuat în regim deschis, care a evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu sofosbuvir administrat timp de 24 de săptămâni în asociere cu ribavirină, la 20 de pacienți infectați cu VHC genotipul 1 sau 3, prezentând insuficiență renală severă ce nu necesita dializă. După tratamentul cu sofosbuvir 200 mg sau 400 mg în asociere cu ribavirină, rata RVS12 la pacienții cu IRST a fost de 40% și, respectiv, 60%. Studiul 0154 a studiat, de asemenea, siguranța și eficacitatea tratamentului cu ledipasvir/sofosbuvir administrat timp de 12 săptămâni la 18 pacienți infectați cu VHC genotipul 1, prezentând insuficiență renală severă ce nu necesita dializă. La momentul inițial al studiului, doi pacienți prezentau ciroză hepatică, iar valoarea medie a ReFG era de 24,9 ml/minut (intervalul de referință fiind între 9,0 și 39,6). RVS12 a fost obținut la 100 % (18/18) dintre pacienții tratați cu ledipasvir/sofosbuvir.

Studiul 4063 a fost un studiu în regim deschis, care a evaluat un tratament combinat cu sofosbuvir și ledipasvir administrat în doză fixă la 95 de pacienți infectați cu VHC și prezentând IRST ce necesita dializă. Ratele RVS pentru grupele de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 8, 12 și 24 de săptămâni au fost de 93% (42/45), 100% (31/31) și, respectiv, 79% (15/19). Dintre cei șapte pacienți care nu au obținut RVS12, niciunul nu a prezentat eșec virusologic sau recăderea bolii.

Studiul 4062 a fost un studiu în regim deschis, care a evaluat un tratament combinat cu sofosbuvir și velpatasvir administrat în doză fixă la 59 de pacienți infectați cu VHC și prezentând IRST ce necesita dializă. Rata RVS a fost de 95% (56/59); dintre cei trei pacienți care nu au obținut RVS12, un pacient finalizase tratamentul cu sofosbuvir și velpatasvir și a manifestat recăderea bolii.

Copii și adolescenți

Eficacitatea sofosbuvirului la pacienții cu infecție cu VHC cu vârsta de 3 ani și peste a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 2, în regim deschis, care a înrolat 106 de pacienți cu infecție cronică cu genotipul 2 (n = 31) sau genotipul 3 (n = 75) al VHC. Pacienții cu infecție cu genotipul 2 sau genotipul 3 al VHC incluși în studiu au fost tratați cu sofosbuvir în asociere cu ribavirină, pe o perioadă de 12 sau, respectiv, 24 săptămâni.

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani:

Sofosbuvirul a fost evaluat la 52 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani cu infecție cu VHC de genotip 2 (n = 13) sau genotip 3 (n = 39). Vârsta mediană a fost de 15 ani (interval de valori: între 12 și 17); 40% dintre pacienți au fost de sex feminin; 90% au fost de rasă albă, 4% de rasă negroidă și 2% de rasă asiatică; 4% au fost de origine hispanică/latinoamericană; greutatea medie a fost de 60,4 kg (interval de valori: între 29,6 și 75,6 kg); 17% au fost tratați anterior; 65% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari sau egale cu 800.000 UI/ml și niciun pacient nu a avut ciroză diagnosticată. Majoritatea pacienților (69%) au fost infectați prin transmitere verticală.

Rata RVS12 a fost de 98% în total (100% [13/13] la pacienții cu genotipul 2 și 97% [38/39] la pacienții cu genotipul 3). Niciun pacient nu a manifestat eșec virusologic sub tratament sau recădere; un pacient cu infecție cu genotipul 3 al VHC a obținut RVS4, dar nu a revenit pentru vizita de evaluare a RVS12.

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani:

Sofosbuvirul a fost evaluat la 41 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani cu infecție cu VHC de genotip 2 (n = 13) sau genotip 3 (n = 28). Vârsta mediană a fost de 9 ani (interval de valori: între 6 și 11); 73% dintre pacienți au fost de sex feminin; 71% au fost de rasă albă și 20% de rasă asiatică; 15% au fost de origine hispanică/latinoamericană; greutatea medie a fost de 33,7 kg (interval de valori: între 15,1 și 80,0 kg); 98% nu au fost tratați anterior; 46% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari sau egale cu 800.000 UI/ml și niciun pacient nu a avut ciroză diagnosticată. Majoritatea pacienților (98%) au fost infectați prin transmitere verticală.

Rata RVS12 a fost de 100% în total (100% [13/13] la pacienții cu genotipul 2 și 100% [28/28] la pacienții cu genotipul 3). Niciun pacient nu a manifestat eșec virusologic sub tratament sau recădere.

Pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și <6 ani:

Sofosbuvirul a fost evaluat la 13 pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și <6 ani cu infecție cu VHC de genotip 2 (n = 5) sau genotip 3 (n = 8). Vârsta mediană a fost de 4 ani (interval de valori: între 3 și 5); 77% dintre pacienți au fost de sex feminin; 69% au fost de rasă albă, 8% de rasă negroidă și 8% de rasă asiatică; 8% au fost de origine hispanică/latinoamericană; greutatea medie a fost de 16,8 kg (interval de valori: între 13,0 și 19,2 kg); 100% nu au fost tratați anterior; 23% au avut valori inițiale ale ARN VHC mai mari sau egale cu 800.000 UI/ml și niciun pacient nu a avut ciroză diagnosticată. Majoritatea pacienților (85%) au fost infectați prin transmitere verticală.

Rata RVS12 a fost de 92% în total (80% [4/5] la pacienții cu genotipul 2 și de 100% [8/8] la pacienții cu genotipul 3). Niciun pacient nu a manifestat eșec virusologic sub tratament sau recădere; un pacient cu infecție cu genotipul 2 al VHC a întrerupt prematur tratamentul de studiu după trei zile, din cauza gustului anormal al medicației, și nu a revenit pentru vizita din Săptămâna 12 posttratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic metabolizat extensiv. Metabolitul activ este format în hepatocite și nu este detectat în plasmă. Metabolitul principal (> 90%), GS-331007, este inactiv. Acesta se formează prin intermediul unor căi secvențiale și paralele cu formarea metabolitului activ.

Absorbție

Proprietățile farmacocinetice ale sofosbuvirului și ale metabolitului circulant principal, GS-331007, au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la pacienți cu hepatită C cronică. În urma administrării orale,

sofosbuvirul a fost absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse după aproximativ 0,5-2 ore de la administrarea dozei, indiferent de doză. Concentrația plasmatică maximă de GS-331007 a fost atinsă după 2-4 ore de la administrarea dozei. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1 până la 6 (n = 986), ASC₀₋₂₄ la starea de echilibru pentru sofosbuvir și GS-331007 a fost de 1010 ng•ore/ml și, respectiv, 7200 ng•ore/ml. Comparativ cu subiecții sănătoși (n = 284), la pacienții cu infecție cu VHC, ASC₀₋₂₄ pentru sofosbuvir și GS-331007 a fost cu 57% mai crescută și, respectiv, cu 39% mai scăzută.

Efectele alimentelor

Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea unei doze unice de sofosbuvir cu o masă standardizată cu conținut lipidic ridicat a încetinit absorbția sofosbuvirului. Absorbția totală a sofosbuvirului a fost de aproximativ 1,8 ori mai mare, iar efectul asupra concentrației plasmatice maxime a fost de proporții reduse. Expunerea la GS-331007 nu a fost modificată în prezența unei mese cu conținut lipidic ridicat.

Distribuție

Sofosbuvirul nu este un substrat pentru transportorii de captare hepatică, polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 sau 1B3 și transportorul de cationi organici (OCT) 1. Deși este supus secreției tubulare active, GS-331007 nu este un substrat al transportorilor renali, inclusiv transportorul de anioni organici (OAT) 1 sau 3, OCT2, MRP2, gp-P, BCRP sau MATE1. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori ai proteinelor transportoare de medicamente gp-P, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 și OCT1. GS-331007 nu este un inhibitor al OAT1, OCT2 și MATE1.

Sofosbuvirul se leagă în proporție de aproximativ 85% de proteinele plasmatice umane (date *ex vivo*), legarea fiind independentă de concentrația de medicament, pentru doze cuprinse între 1 μg/ml și 20 μg/ml. Legarea GS-331007 de proteine a fost minimă în plasma umană. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea ¹⁴C a fost de aproximativ 0,7.

Metabolizare

Sofosbuvirul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, cu formarea analogului nucleozidic trifosfat GS-461203, activ din punct de vedere farmacologic. Căile de activare metabolică implică succesiv hidroliza carboxilesterului, catalizată de catepsina A (CatA) sau carboxilesteraza 1 (CES1) umane, și scindarea fosforamidatului de către proteina HINT1 (proteina 1 conținând triada histidinică, care se leagă de nucleotide), urmate de fosforilare pe calea de biosinteză a nucleotidelor pirimidinice. Defosforilarea determină formarea metabolitului nucleozidic GS-331007, care nu poate fi refosforilat în mod eficient și care nu are activitate anti-VHC *in vitro*. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt substraturi sau inhibitori ai UGT1A1 sau ai enzimelor CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6.

După o doză unică de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir administrată oral, sofosbuvirul și GS-331007 au determinat aproximativ 4% și, respectiv, > 90% din expunerea sistemică la medicament (suma ASC ajustate în funcție de greutatea moleculară a sofosbuvirului și a metabolizilor acestuia).

Eliminare

În urma administrării unei doze unice de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir administrate oral, peste 92% din doză a fost recuperată, în medie, în total, aproximativ 80%, 14% și 2,5% fiind regăsită în urină, materii fecale și, respectiv, aer expirat. Cea mai mare parte a dozei de sofosbuvir recuperate în urină a fost sub formă de GS-331007 (78%) și 3,5% sub formă de sofosbuvir. Aceste date indică faptul că eliminarea pe cale renală reprezintă calea majoră de eliminare a GS-331007, o mare parte fiind secretat în mod activ. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru sofosbuvir și GS-331007 a fost de aproximativ 0,4 și, respectiv, 27 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Liniaritatea dozei pentru sofosbuvir și metabolitul primar al acestuia, GS-331007, a fost evaluată la subiecți sănătoși în condiții de repaus alimentar. ASC pentru sofosbuvir și GS-331007 sunt aproximativ proporționale cu doza, pentru dozele cuprinse între 200 mg și 400 mg.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Sex și origine etnică

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, dependente de sex sau originea etnică, pentru sofosbuvir și GS-331007.

Vârșnici

Analiza de farmacocinetică populațională la pacienții cu infecție cu VHC a evidențiat faptul că vârsta nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007, pentru vârste cuprinse între 19 și 75 ani. Studiile clinice cu sofosbuvir au inclus 65 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. În toate grupurile de tratament, ratele de răspuns înregistrate la pacienții cu vârsta de peste 65 ani au fost similare celor raportate la pacienții de vârste mai mici.

Insuficiență renală

Tabelul 24 prezintă în sumar efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală (IR) asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală, conform precizărilor din textul de mai jos.

Tabelul 24: Efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală asupra expunerii (ASC) la sofosbuvir și GS-331007, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală

	Subiecți neinfecțați cu VHC					Subiecți infectați cu VHC	
	IR ușoară (ReFG ≥50 și <80 ml/minu t/ 1,73m ²)	IR moderată (ReFG ≥30 și <50 ml/minu t/ 1,73m ²)	IR severă (ReFG <30 ml/ minut/ 1,73m ²)	IRST care necesită dializă		IR severă (ReFG <30 ml/ minut/ 1,73m ²)	IRST care necesită dializă
				Doza la 1 oră înainte de dializă	Doza la 1 oră după dializă		
Sofosbuvir	↑de 1,6 ori	↑de 2,1 ori	↑de 2,7 ori	↑de 1,3 ori	↑de 1,6 ori	↑de ~2 ori	↑de 1,9 ori
GS-331007	↑de 1,6 ori	↑de 1,9 ori	↑de 5,5 ori	↑de ≥10 ori	↑de ≥20 de ori	↑de ~7 ori	↑de 21 de ori

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir la pacienți adulți neinfecțați cu VHC, prezentând insuficiență renală ușoară (ReFG ≥50 și <80 ml/minut și 1,73m²), moderată (ReFG ≥30 și <50 ml/minut și 1,73m²) sau severă (ReFG <30 ml/minut și 1,73 m²) și la pacienți cu IRST, care necesită hemodializă, comparativ cu pacienții adulți cu funcție renală normală (ReFG >80 ml/minut și 1,73 m²). GS-331007 este eliminat în mod eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extracție de aproximativ 53%. În urma administrării unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir, o ședință de hemodializă cu o durată de 4 ore a determinat eliminarea a aproximativ 18% din doza de sofosbuvir administrată.

La pacienții adulți infectați cu VHC cu insuficiență renală severă, care au fost tratați cu sofosbuvir 200 mg și ribavirină (n=10) sau sofosbuvir 400 mg și ribavirină (n=10) timp de 24 de săptămâni, sau cu ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) timp de 12 săptămâni, profilul farmacocinetic al sofosbuvirului și GS-331007 a fost în concordanță cu cel observat în cazul pacienților adulți cu insuficiență renală severă neinfecțați cu VHC.

Farmacocinetica sofosbuvirului și GS-331007 a fost studiată la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând IRST ce necesită dializă, care au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir (n=94) timp de 8, 12 sau 24 de săptămâni, sau cu sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) timp de 12 de săptămâni, comparativ cu

pacienți neafecțați de insuficiență renală, în cadrul studiilor de fază 2/3 cu ledipasvir/sofosbuvir și cu sofosbuvir/velpatasvir (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată după administrarea timp de 7 zile a unei doze de 400 mg sofosbuvir la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând insuficiență hepatică moderată și severă (clasele B și C conform clasificării CPT). Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, ASC₀₋₂₄ pentru sofosbuvir a fost cu 126% și 143% mai crescută în cazul insuficienței hepatice moderate și severe, iar ASC₀₋₂₄ pentru GS-331007 a fost cu 18% și, respectiv, 9% mai crescută. Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți adulți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007. Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Expunerile la sofosbuvir și GS-331007 la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste au fost similare cu cele observate la adulții din cadrul studiilor de fază 2/3 în urma administrării de sofosbuvir.

Farmacocinetica sofosbuvirului și cea a GS-331007 nu au fost stabilite la pacienții copii cu vârsta <3 ani (vezi pct. 4.2).

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

S-a observat că eficacitatea, în termeni de răspuns virusologic, se corelează cu expunerea la sofosbuvir, precum și la GS-331007. Cu toate acestea, niciuna dintre aceste substanțe nu s-a dovedit a fi un marker indirect general pentru eficacitate (RVS12), în cazul administrării unei doze terapeutice de 400 mg.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolani și câini, dozele mari de amestec diastereoisomeric 1:1 au determinat efecte adverse hepatice (la câini) și cardiace (la șobolani) și reacții gastro-intestinale (la câini). În studiile efectuate la rozătoare, expunerea la sofosbuvir nu a putut fi determinată, probabil din cauza activității crescute a esterazei; cu toate acestea, în cazul administrării dozei care a determinat efecte adverse, expunerea la metabolitul principal GS-331007 a fost de 29 ori mai mare (la șobolani) și de 123 ori mai mare (la câini) decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir. În studiile privind toxicitatea cronică, nu au fost observate modificări hepatice sau cardiace la expuneri de 9 ori mai mari (la șobolani) și de 27 ori mai mari (la câini) decât expunerea clinică.

Sofosbuvirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate pe limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șoareci.

Studiile privind carcinogenitatea, efectuate la șoareci și șobolani, nu au evidențiat existența unui efect carcinogenic al sofosbuvirului, la administrarea în doze de până la 600 mg/kg și zi la șoareci și de până la 750 mg/kg și zi la șobolani. Expunerea la GS-331007 în aceste studii a fost de până la 30 ori mai mare (la șoareci) și de 15 ori mai mare (la șobolani) decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvirul nu a afectat viabilitatea embrio-fetală sau fertilitatea la șobolani și nu a prezentat efecte teratogene în studiile privind dezvoltarea, efectuate la șobolani și iepuri. Nu au fost observate efecte adverse asupra comportamentului, reproducerii sau dezvoltării puilor la șobolani. În studiile la iepuri, expunerea la sofosbuvir a fost de 9 ori mai mare decât expunerea clinică preconizată. În studiile la șobolani, expunerea la sofosbuvir nu a putut fi determinată, însă valorile limită pentru expunerea la

metabolitul principal identificat la om au fost de 8 până la 28 ori mai mari decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir.

Compușii derivați din sofosbuvir au traversat placenta, la femelele de șobolan gestante, și au fost detectați în laptele femelelor lactante de șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleele granulelor

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Celuloză hidroxipropilică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearyl fumarat de sodiu

Filmul

Hipromeloză
Macrogol 400
Copolimer de amino-metacrilat
Talc
Acid stearic
Laurilsulfat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Granulele orale Sovaldi 150 mg și 200 mg sunt furnizate în plicuri alcătuite din film de poliester/aluminiu/polietilenă, în cutii. Fiecare cutie conține 28 de plicuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND
FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI
DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sovaldi 400 mg comprimate filmate
sofosbuvir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate.
84 (3 flacoane a 28) comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/894/001 28 comprimate filmate
EU/1/13/894/002 84 (3 flacoane a 28) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sovaldi 400 mg comprimate filmate [Doar pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sovaldi 200 mg comprimate filmate
sofosbuvir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/894/003 28 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sovaldi 200 mg comprimate filmate [Doar pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETAREA CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sovaldi 150 mg granule drajefiate în plic
sofosbuvir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic de granule drajefiate conține sofosbuvir 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 de plicuri în cutie.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/894/004 28 de plicuri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sovaldi 150 mg granule drajefiate în plic [Doar pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sovaldi 150 mg granule drajefiate în plic
sofosbuvir
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

GILEAD

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETAREA CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sovaldi 200 mg granule drajefiate în plic
sofosbuvir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic de granule drajefiate conține sofosbuvir 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 de plicuri în cutie.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/894/005 28 de plicuri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sovaldi 200 mg granule drajefiate în plic [Doar pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sovaldi 200 mg granule drajefiate în plic
sofosbuvir
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

GILEAD

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Sovaldi 400 mg comprimate filmate

Sovaldi 200 mg comprimate filmate

sofosbuvir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sovaldi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sovaldi
3. Cum să luați Sovaldi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sovaldi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Dacă Sovaldi a fost prescris copilului dumneavoastră, vă rugăm să rețineți că toate informațiile din acest prospect se referă la copilul dumneavoastră (în acest caz, vă rugăm să citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).

1. Ce este Sovaldi și pentru ce se utilizează

Sovaldi conține substanța activă sofosbuvir, care se administrează pentru tratarea infecției cu virusul hepatitic C, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste.

Hepatita C este o infecție la nivelul ficatului, cauzată de un virus. Acest medicament diminuează cantitatea de virus hepatitic C din organism, eliminând virusul din sânge în decursul unei perioade de timp.

Sovaldi trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente pentru tratarea hepatitei C. Acest medicament nu are efect de unul singur. Se ia în mod frecvent împreună cu:

- Ribavirină (pacienți copii, adolescenți și adulți), sau
- Peginterferon alfa și ribavirină (pacienți adulți)

Este foarte important să citiți și prospectele pentru celelalte medicamente pe care le luați împreună cu Sovaldi. Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre medicamentele dumneavoastră, adresați-vă medicului sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sovaldi

Nu luați Sovaldi

- dacă sunteți alergic la sofosbuvir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 din acest prospect).
- **Dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:**
 - **rifampicină** (antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor, inclusiv tuberculoză);
 - **sunătoare** (medicament pe bază de plante, utilizat pentru tratarea depresiei);

- **carbamazepină, fenobarbital și fenitoină** (medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor).

→ **Dacă oricare dintre aceste afecțiuni este valabilă în cazul dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Sovaldi trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente pentru tratarea hepatitei C (vezi pct. 1 de mai sus). Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- luați în prezent sau ați luat în ultimele luni medicamentul amiodaronă pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii, întrucât acesta poate duce la o rărire a ritmului bătailor inimii care poate pune viața în pericol. Este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere tratamente diferite dacă ați luat acest medicament. Dacă tratamentul cu Sovaldi este necesar, s-ar putea să aveți nevoie de o monitorizare suplimentară a inimii dumneavoastră;
- aveți alte probleme de ficat în afara hepatitei C, de exemplu dacă sunteți în așteptarea unui transplant de ficat;
- aveți o infecție anterioară sau curentă cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape;
- aveți diabet. Este posibil să aveți nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet după ce începeți să luați Sovaldi. Unii pacienți cu diabet au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente ca Sovaldi.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă luați în prezent sau ați luat în ultimele luni orice tip de medicamente pentru tratarea bolilor inimii și dacă în timpul tratamentului manifestați:

- bătaii rare sau neregulate ale inimii sau probleme ale ritmului cardiac;
- senzație de lipsă de aer sau agravarea senzației existente de lipsă de aer;
- durere la nivelul toracelui;
- stare de confuzie;
- palpitații;
- pierderea parțială a cunoștinței sau leșin

Analize de sânge

Medicul vă va recomanda efectuarea unor analize de sânge înainte, în timpul și după tratamentul cu Sovaldi. Acestea se efectuează pentru ca medicul să poată:

- decide ce alte medicamente trebuie să luați împreună cu Sovaldi și pentru cât timp;
- confirma că tratamentul a funcționat și că nu mai aveți virusul hepatitic C.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 3 ani. Utilizarea de Sovaldi la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă studiată.

Sovaldi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Warfarină și alte medicamente similare, denumite antagoniști ai vitaminei K utilizate pentru subțierea (reducerea vâscozității) sângelui - Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să mărească frecvența efectuării analizelor de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.

Administrarea tratamentului pentru hepatita C poate modifica funcția ficatului dumneavoastră, și astfel, poate afecta alte medicamente (de exemplu, medicamentele utilizate pentru supresia sistemului

imunitar etc.). Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze cu atenție aceste alte medicamente pe care le luați și să facă ajustări după începerea tratamentului cu Sovaldi.

Spuneți medicului dumneavoastră că luați Sovaldi dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- oxcarbazepină (un medicament utilizat pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor);
- modafinil (un medicament utilizat pentru tratarea persoanelor cu narcolepsie, pentru a le ajuta să stea treze);
- rifapentină (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor, inclusiv a tuberculozei).

Aceste medicamente nu trebuie luate împreună cu Sovaldi deoarece îi pot diminua efectul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- amiodaronă, utilizată în tratamentul bătailor neregulate ale inimii.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur ce medicamente pot fi luate împreună cu Sovaldi.

Sarcina și contracepția

Trebuie evitată sarcina, din cauza utilizării Sovaldi împreună cu ribavirina. Este foarte important să citiți cu foarte multă atenție punctul „Sarcina” din prospectul pentru ribavirină. Ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru făt. De aceea, dacă există posibilitatea apariției unei sarcini, trebuie luate măsuri speciale de precauție în activitatea sexuală.

- Sovaldi se utilizează frecvent împreună cu ribavirina. Ribavirina poate dăuna fătului. De aceea, este foarte important ca paciențele (sau partenerele pacienților) **să nu rămână gravide** în timpul acestui tratament.
- Dumneavoastră sau partenera/partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă **în timpul tratamentului și după aceea**. Este foarte important să citiți cu foarte multă atenție punctul „Sarcina” din prospectul pentru ribavirină. Întrebați medicul care este o metodă contraceptivă eficientă potrivită pentru dumneavoastră.
- Dacă rămâneți gravidă sau partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Sovaldi sau în lunile următoare, **trebuie să contactați imediat medicul**.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Sovaldi. Nu se cunoaște dacă sofosbuvirul, substanța activă din Sovaldi, trece în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

La utilizarea de Sovaldi împreună cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C, pacienții au raportat oboseală, amețeli, vedere încețoșată și atenție redusă. Dacă aveți senzație de oboseală, amețeli, vedere încețoșată sau atenție redusă după administrarea Sovaldi, nu trebuie să participați la activități cum sunt conducerea vehiculelor, mersul pe bicicletă sau folosirea utilajelor.

Sovaldi conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Sovaldi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată

Sovaldi trebuie utilizat conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Doza recomandată de Sovaldi **la adulți** este de **un comprimat (400 mg) o dată pe zi**, luat împreună cu alimente. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să luați Sovaldi.

Doza recomandată de Sovaldi **la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste este bazată pe greutatea corporală. Luați Sovaldi împreună cu alimente, conform recomandărilor medicului dumneavoastră.**

Înghițiți comprimatul(ele) întreg(i). Nu mestecați, zdrobiți sau tăiați comprimatul, deoarece are un gust foarte amar. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți probleme la înghițirea comprimatelor.

Sovaldi trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente utilizate în tratamentul hepatitei C, așa cum v-a indicat medicul dumneavoastră.

Dacă prezentați vărsături în interval de **mai puțin de 2 ore** după ce ați luat Sovaldi, luați altă doză. Dacă prezentați vărsături la **mai mult de 2 ore** după ce ați luat Sovaldi, nu trebuie să luați altă doză; așteptați și luați doza următoare în mod obișnuit.

Probleme ale rinichilor

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți probleme ale rinichilor sau dacă faceți dializă.

Dacă luați mai mult Sovaldi decât trebuie

Dacă luați în mod accidental mai mult decât doza recomandată, trebuie să contactați imediat medicul sau cea mai apropiată unitate de primire a urgențelor pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră flaconul cu comprimate, pentru a putea descrie cu ușurință ce anume ați luat.

Dacă uitați să luați Sovaldi

Este important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă totuși omiteți o doză:

- **și observați acest lucru la mai puțin de 18 ore** de la ora la care luați Sovaldi în mod obișnuit, luați doza cât mai curând posibil. Următoarea doză trebuie luată la momentul obișnuit.
- **și observați acest lucru după 18 ore sau mai mult** de la ora la care luați Sovaldi în mod obișnuit, așteptați și luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă (două doze luate la puțin timp una după cealaltă).

Nu încetați să luați Sovaldi

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă solicită acest lucru. Este foarte important să urmați un tratament complet, pentru ca medicamentele să poată acționa în mod optim pentru a trata infecția cu virusul hepatitic C.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când luați Sovaldi în asociere cu amiodaronă (un medicament utilizat pentru probleme cardiace), puteți manifesta una sau mai multe dintre reacțiile adverse de mai jos:

- bătăi lente sau neregulate ale inimii sau probleme cu ritmul bătăilor inimii
 - dificultăți la respirație sau înrăutățirea oricăror dificultăți la respirație pe care le aveți deja
- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați vreuna dintre reacțiile adverse de mai sus în timpul tratamentului.

Atunci când luați Sovaldi împreună cu ribavirină sau cu peginterferon alfa și ribavirină, puteți prezenta una sau mai multe dintre reacțiile adverse de mai jos:

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră, frisoane, simptome asemănătoare gripei
- diaree, senzație de rău (greață), vărsături
- tulburări de somn (insomnie)
- senzație de oboseală și iritabilitate
- dureri de cap
- erupții pe piele, mâncărimi ale pielii
- pierdere a poftei de mâncare, poftă de mâncare scăzută
- senzație de amețală
- dureri și disconfort muscular, dureri la nivelul articulațiilor
- dificultăți de respirație, tuse

Analizele de sânge pot, de asemenea, detecta:

- număr redus al globulelor roșii din sânge (anemie); semnele pot include senzație de oboseală, dureri de cap, dificultăți de respirație la efort
- număr redus al globulelor albe din sânge (neutropenie); semnele pot include apariția infecțiilor mai frecvent decât în mod obișnuit, inclusiv febră și frisoane, dureri de gât sau ulcerații la nivelul gurii
- număr redus de trombocite în sânge
- modificări ale funcției ficatului (sugerate de creșterea valorilor unei substanțe numită bilirubină în sânge)

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- modificări ale dispoziției, stare de depresie, stare de anxietate și stare de agitație
- vedere încețoșată
- durere de cap severă (migrenă), pierderi de memorie, pierdere a concentrării
- scădere în greutate
- dificultăți de respirație la efort
- probleme de stomac, constipație, uscăciune a gurii, indigestie, reflux acid
- cădere și subțiere a părului
- piele uscată
- dureri de spate, spasme musculare
- dureri în piept, senzație de slăbiciune
- răceală (rinofaringită)

Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului cu sofosbuvir:

Frecvența următoarelor reacții adverse nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- erupție pe piele severă generalizată, cu descuamarea pielii, care poate fi însoțită de febră, simptome de gripă, vezicule la nivelul gurii, ochilor și/sau organelor genitale (sindromul Stevens-Johnson).

→ **Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, adresați-vă medicului dumneavoastră.**

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sovaldi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sovaldi

- **Substanța activă este** sofosbuvir. Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg sau sofosbuvir 200 mg.
- **Celelalte componente sunt**
Nucleul comprimatului:
Manitol, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.

Filmul:
Alcool polivinilic, dioxid de titan, macrogol 3350, talc, oxid galben de fer.

Cum arată Sovaldi și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Sovaldi 400 mg sunt în formă de capsulă, de culoare galbenă, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „7977” pe cealaltă față. Comprimatul are aproximativ o lungime de 20 mm și o lățime de 9 mm.

Comprimatele filmate Sovaldi 200 mg sunt în formă ovală, de culoare galbenă, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „200” pe cealaltă față. Comprimatul are aproximativ o lungime de 15 mm și o lățime de 8 mm.

Fiecare flacon de Sovaldi 400 mg comprimate filmate conține un gel desicant de siliciu (agent de uscare), care trebuie păstrat în flacon pentru a proteja comprimatele. Gelul desicant de siliciu este inclus într-un plic sau recipient separat și nu trebuie înghițit.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- cutii conținând 1 flacon cu 28 de comprimate filmate pentru comprimatele filmate de 400 mg și 200 mg
- și 84 (3 flacoane cu 28) comprimate filmate, doar pentru comprimatele de 400 mg. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Sovaldi 150 mg granule drajefiate în plic

Sovaldi 200 mg granule drajefiate în plic

sofosbuvir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- În cazul în care manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sovaldi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sovaldi
3. Cum să luați Sovaldi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sovaldi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Dacă Sovaldi a fost prescris copilului dumneavoastră, vă rugăm să rețineți că toate informațiile din acest prospect se referă la copilul dumneavoastră (în acest caz, vă rugăm să citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).

1. Ce este Sovaldi și pentru ce se utilizează

Sovaldi granule conține substanța activă sofosbuvir, care se administrează în formă de granule pentru tratarea infecției cu virusul hepatitic C, la **adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste**.

Hepatita C este o infecție la nivelul ficatului, cauzată de un virus. Acest medicament diminuează cantitatea de virus hepatitic C din organism, eliminând virusul din sânge în decursul unei perioade de timp.

Sovaldi trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente pentru tratarea hepatitei C. Acest medicament nu are efect de unul singur. Se ia în mod frecvent împreună cu:

- Ribavirină (pacienți copii, adolescenți și adulți), sau
- Peginterferon alfa și ribavirină (pacienți adulți)

Este foarte important să citiți și prospectele pentru celelalte medicamente pe care le luați împreună cu Sovaldi. Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre medicamentele dumneavoastră, adresați-vă medicului sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sovaldi

Nu luați Sovaldi

- dacă sunteți alergic la sofosbuvir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 din acest prospect).
- **Dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:**
 - **Rifampicină** (antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor, inclusiv tuberculoză);

- **Sunătoare** (medicament pe bază de plante, utilizat pentru tratarea depresiei);
- **Carbamazepină, fenobarbital și fenitoină** (medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor).

→ Dacă oricare dintre aceste afecțiuni este valabilă în cazul dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Sovaldi trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente pentru tratarea hepatitei C (vezi pct. 1 de mai sus). Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- luați în prezent sau ați luat în ultimele luni medicamentul amiodaronă pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii, întrucât acesta poate duce la o rărire a ritmului bătailor inimii care poate pune viața în pericol. Este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere tratamente diferite dacă ați luat acest medicament. Dacă tratamentul cu Sovaldi este necesar, s-ar putea să aveți nevoie de o monitorizare suplimentară a inimii dumneavoastră;
- aveți alte probleme de ficat în afara hepatitei C, de exemplu dacă sunteți în așteptarea unui transplant de ficat;
- aveți o infecție anterioară sau curentă cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape;
- aveți diabet. Este posibil să aveți nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet după ce începeți să luați Sovaldi. Unii pacienți cu diabet au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente ca Sovaldi.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă luați în prezent sau ați luat în ultimele luni orice tip de medicamente pentru tratarea bolilor inimii și dacă în timpul tratamentului manifestați:

- bătaii lente sau neregulate ale inimii sau probleme ale ritmului cardiac;
- senzație de lipsă de aer sau agravarea senzației existente de lipsă de aer;
- durere la nivelul toracelui;
- stare de confuzie;
- palpitații;
- pierderea parțială a cunoștinței sau leșin

Analize de sânge

Medicul vă va efectua analize de sânge înaintea, în timpul și după tratamentul cu Sovaldi. Acestea se efectuează pentru ca medicul să poată:

- decide ce alte medicamente trebuie să luați împreună cu Sovaldi și pentru cât timp;
- confirma că tratamentul a funcționat și că nu mai aveți virusul hepatitic C.

Copii

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 3 ani. Utilizarea de Sovaldi la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă studiată.

Sovaldi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Warfarina și alte medicamente similare, denumite antagoniști ai vitaminei K, sunt utilizate pentru subțierea sângelui. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să mărească frecvența efectuării analizelor de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.

Administrarea tratamentului pentru hepatita C poate modifica funcția ficatului dumneavoastră, și astfel, poate afecta alte medicamente (de exemplu, medicamentele utilizate pentru supresia sistemului

imunitar etc.). Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze cu atenție aceste alte medicamente pe care le luați și să facă ajustări după începerea tratamentului cu Sovaldi.

Spuneți medicului dumneavoastră că luați Sovaldi dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- Oxcarbazepină (un medicament utilizat pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor);
- Modafinil (un medicament utilizat pentru tratarea persoanelor cu narcolepsie, pentru a le ajuta să stea treze).
- Rifapentină (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor, inclusiv a tuberculozei).

Aceste medicamente nu trebuie luate împreună cu Sovaldi deoarece îi pot diminua efectul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- amiodaronă, utilizată în tratamentul bătailor neregulate ale inimii.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur ce medicamente pot fi luate împreună cu Sovaldi.

Sarcina și contracepția

Trebuie evitată sarcina, din cauza utilizării Sovaldi împreună cu ribavirina. Este foarte important să citiți cu foarte multă atenție punctul „Sarcina” din prospectul pentru ribavirină. Ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru făt. De aceea, dacă există posibilitatea apariției unei sarcini, trebuie luate măsuri speciale de precauție în activitatea sexuală.

- Sovaldi se utilizează frecvent împreună cu ribavirina. Ribavirina poate dăuna fătului. De aceea, este foarte important ca pacientele (sau partenerele pacienților) **să nu rămână gravide** în timpul acestui tratament.
- Dumneavoastră sau partenera/partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă **în timpul tratamentului și după aceea**. Este foarte important să citiți cu foarte multă atenție punctul „Sarcina” din prospectul pentru ribavirină. Întrebați medicul care este o metodă contraceptivă eficientă potrivită pentru dumneavoastră.
- Dacă rămâneți gravidă sau partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Sovaldi sau în lunile următoare, **trebuie să contactați imediat medicul**.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Sovaldi. Nu se cunoaște dacă sofosbuvirul, substanța activă din Sovaldi, trece în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

La utilizarea de Sovaldi împreună cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C, pacienții au raportat oboseală, amețeli, vedere încețoșată și atenție redusă. Dacă aveți senzație de oboseală, amețeli, vedere încețoșată sau atenție redusă după administrarea Sovaldi, nu trebuie să participați la activități cum sunt conducerea vehiculelor, mersul pe bicicletă sau folosirea utilajelor.

Sovaldi granule conține lăcoză

- Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți o intoleranță la unele zaharuri, contactați-vă medicul înainte de a lua acest medicament.

Sovaldi granule conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Sovaldi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată

Sovaldi trebuie utilizat conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să luați Sovaldi și câte plicuri trebuie să luați.

Doza recomandată este **întregul conținut al plicului (plicurilor), administrat o dată pe zi**, la scurt timp înainte de consumul de alimente, la scurt timp după consumul de alimente sau împreună cu alimente.

Pentru a ajuta la înghițirea granulelor orale Sovaldi, se pot utiliza alimente sau apă, așa cum se detaliază mai jos. Ca alternativă, Sovaldi poate fi înghițit fără alimente sau apă.

Sovaldi trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente utilizate în tratamentul hepatitei C, așa cum v-a indicat medicul dumneavoastră.

Administrarea granulelor Sovaldi împreună cu alimente, pentru a facilita înghițirea:

1. Țineți plicul cu linia de tăiere în sus
2. Agitați ușor plicul pentru așezarea conținutului
3. Rupeți plicul de-a lungul liniei de tăiere sau folosiți o foarfecă pentru a tăia de-a lungul liniei.
4. Turnați cu grijă întregul conținut al plicului pe una sau mai multe linguri de alimente moi neacide, cum ar fi sirop de ciocolată, piure de cartofi sau înghețată, ținute la temperatura camerei sau la o temperatură mai mică
5. Asigurați-vă că nu rămân granule în plic
6. Luați toate granulele în interval de 30 de minute de la amestecarea ușoară cu alimentele
7. Înghițiți combinația de alimente și granule fără a mesteca, pentru a evita un gust amar. Asigurați-vă că ați consumat complet alimentele.

Administrarea granulelor Sovaldi fără alimente sau apă sau administrarea cu apă, pentru a facilita înghițirea:

1. Țineți plicul cu linia de tăiere în sus
2. Agitați ușor plicul pentru așezarea conținutului
3. Rupeți plicul de-a lungul liniei de tăiere sau folosiți o foarfecă pentru a tăia de-a lungul liniei
4. Granulele pot fi puse direct în gură, fără a le mesteca, pentru a evita un gust amar sau pot fi luate cu lichide neacide, cum este apa. Nu utilizați sucuri de fructe, de exemplu de mere, merișoare, struguri, portocale, ananas, întrucât acestea sunt acide și nu trebuie utilizate.
5. Asigurați-vă că nu rămân granule în plic
6. Înghițiți toate granulele.

Dacă prezentați vărsături în interval de **mai puțin de 2 ore** după ce ați luat Sovaldi, luați alt(e) plic(uri). Dacă prezentați vărsături **la mai mult de 2 ore** după ce ați luat Sovaldi, nu trebuie să luați altă doză; așteptați și luați doza următoare în mod obișnuit

Probleme ale rinichilor

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți probleme ale rinichilor sau dacă faceți dializă.

Dacă luați mai mult Sovaldi decât trebuie

Dacă luați în mod accidental mai mult decât doza recomandată, trebuie să contactați imediat medicul sau cea mai apropiată unitate de primire a urgențelor pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră cutia cu plicuri, pentru a putea descrie cu ușurință ce anume ați luat.

Dacă uitați să luați Sovaldi

Este important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă totuși omiteți o doză:

- **și observați acest lucru la mai puțin de 18 ore** de la ora la care luați Sovaldi în mod obișnuit, luați doza cât mai curând posibil. Următoarea doză trebuie luată la momentul obișnuit.

- **și observați acest lucru după 18 ore sau mai mult** de la ora la care luați Sovaldi în mod obișnuit, așteptați și luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă (două doze luate la puțin timp una după cealaltă).

Nu încetați să luați Sovaldi

Nu trebuie să încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă solicită acest lucru. Este foarte important să urmați un tratament complet, pentru ca medicamentele să poată acționa în mod optim pentru a trata infecția cu virusul hepatitic C.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când luați Sovaldi în asociere cu amiodaronă (un medicament utilizat pentru probleme cardiace), puteți manifesta una sau mai multe dintre reacțiile adverse de mai jos:

- bătăi lente sau neregulate ale inimii sau probleme cu ritmul bătăilor inimii
- senzație de lipsă de aer sau agravarea oricăror senzații de lipsă de aer existente dinainte de a începe utilizarea Sovaldi

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați vreuna dintre reacțiile adverse de mai sus în timpul tratamentului.

Atunci când luați Sovaldi împreună cu ribavirină sau cu peginterferon alfa și ribavirină, puteți prezenta una sau mai multe dintre reacțiile adverse de mai jos:

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră, frisoane, simptome asemănătoare gripei
- diaree, senzație de rău (greață), vărsături
- tulburări de somn (insomnie)
- senzație de oboseală și iritabilitate
- dureri de cap
- erupții pe piele, mâncărimi ale pielii
- pierdere a poftei de mâncare, poftă de mâncare scăzută
- senzație de amețelă
- dureri și disconfort muscular, dureri la nivelul articulațiilor
- dificultăți de respirație, tuse

Analizele de sânge pot, de asemenea, detecta:

- număr redus al globulelor roșii din sânge (anemie); semnele pot include senzație de oboseală, dureri de cap, dificultăți de respirație la efort
- număr redus al globulelor albe din sânge (neutropenie); semnele pot include apariția infecțiilor mai frecvent decât în mod obișnuit, inclusiv febră și frisoane, dureri de gât sau ulcerații la nivelul gurii
- număr redus de trombocite în sânge
- modificări ale funcției hepatice (sugerate de creșterea valorilor unei substanțe numită bilirubină în sânge)

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- modificări ale dispoziției, stare de depresie, stare de anxietate și stare de agitație
- vedere încețoșată

- durere de cap severă (migrenă), pierderi de memorie, pierdere a concentrării
- scădere în greutate
- dificultăți de respirație la efort
- probleme de stomac, constipație, uscăciune a gurii, indigestie, reflux acid
- cădere și subțiere a părului
- piele uscată
- dureri de spate, spasme musculare
- dureri în piept, senzație de slăbiciune
- răceală (rinofaringită)

Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului cu sofosbuvir:

Frecvența următoarelor reacții adverse nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- erupție pe piele severă generalizată, cu descuamarea pielii, care poate fi însoțită de febră, simptome de gripă, vezicule la nivelul gurii, ochilor și/sau organelor genitale (sindromul Stevens-Johnson).

→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sovaldi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe plic și pe cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sovaldi

Substanța activă este sofosbuvir.

- **Sovaldi 150 mg granule drajefiate în plic** conține sofosbuvir 150 mg.
- **Sovaldi 200 mg granule drajefiate în plic** conține sofosbuvir 200 mg.
- **Celelalte componente sunt** lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, celuloză hidroxipropilică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearil fumarat de sodiu, hipromeloză, macrogol 400, copolimer de amino-metacrilat, talc, acid stearic, laurilsulfat de sodiu.

Cum arată Sovaldi și conținutul ambalajului

Granulele sunt de culoare albă până la aproape albă și sunt conținute într-un plic.

Este disponibilă următoarea mărime de ambalaj:

- cutie conținând 28 de plicuri.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8 000 113700

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind raportul studiului final PASS impus non-intervențional pentru medicamentul/medicamentele menționate mai sus, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Studiul observațional și revizuirea sistematică/meta-analiza nu au indicat un risc crescut de recurență a carcinomului hepatocelular la pacienții tratați cu antivirale cu acțiune directă. Angajamentul studiului DAA-PASS este considerat îndeplinit și medicamentele respective trebuie scoase din lista cu medicamentele care necesită monitorizare suplimentară.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile privind raportul studiului final PASS, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la medicament sunt justificate.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru rezultatele studiului privind medicamentul/medicamentele menționat(e) mai sus, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru acest(e) medicament(e) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP consideră că trebuie modificate condițiile autorizației/autorizațiilor de punere pe piață a medicamentului/medicamentelor menționat(e) mai sus.