

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOVALDI® 400 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 400 mg sofosbuvir içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "GSI", diğer yüzünde ise "7977" damgası bulunan 20 mm x 9 mm boyutunda, sarı renkte, kapsül şeklinde, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SOVALDI yetişkinlerde ve 12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda kronik hepatit C (KHC) tedavisi için diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde endikedir (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Hepatit C virüsü (HCV) genotipine özgü aktivite için, bkz. bölüm 4.4 ve 5.1.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

SOVALDI tedavisi, KHC'li hastaların yönetiminde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Önerilen doz günde bir kez yemekle oral yoldan alınan 400 mg'lık bir tablettir (bkz. bölüm 5.2).

Uygulama şekli:

Film kaplı tablet, oral kullanım içindir.

Hastalar tableti bütün halde yutmaları konusunda yönlendirilmelidir. Etkin bileşenin acı tadı nedeniyle, film kaplı tablet çiğnenmemeli veya ezilmemelidir. Tablet yemekle birlikte alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

SOVALDI, diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde kullanılmalıdır. SOVALDI monoterapisi önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.1). Ayrıca SOVALDI ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız. SOVALDI kombinasyon tedavisi için birlikte uygulanması önerilen tıbbi ürünler ve tedavi süresi Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1: SOVALDI kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen yetişkinler için birlikte uygulanması önerilen tıbbi ürün(ler) ve tedavi süresi

Hasta popülasyonu*	Tedavi	Süre
Genotip 1, 4, 5 veya 6 KHC hastaları	SOVALDI + ribavirin + peginterferon alfa	12 hafta ^{a,b}
	SOVALDI + ribavirin Sadece peginterferon alfa tedavisi için uygun olmayan ya da intoleransı olan hastalarda kullanım için (bkz. bölüm 4.4)	24 hafta
Genotip 2 KHC hastaları	SOVALDI + ribavirin	12 hafta ^b
Genotip 3 KHC hastaları	SOVALDI + ribavirin + peginterferon alfa	12 hafta ^b
	SOVALDI + ribavirin	24 hafta
Karaciğer transplantasyonu bekleyen KHC hastaları	SOVALDI + ribavirin	Karaciğer transplantasyonuna kadar ^c

* İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile ko-enfekte olan hastaları içerir.

a. Daha önce tedavi görmüş HCV genotip 1 enfeksiyon hastaları için SOVALDI, ribavirin ve peginterferon alfa kombinasyonuna dair veri yoktur (bkz. bölüm 4.4).

b. Tedavi süresinin 12 haftayı geçecek ve 24 haftaya kadar gidecek şekilde potansiyel olarak uzatılması dikkate alınmalıdır. Bu durum özellikle geçmişte interferon tabanlı tedavilere düşük yanıt oranlarıyla ilişkilendirilen bir ya da daha fazla faktörün bulunduğu alt gruplar için geçerlidir (örn. ilerlemiş fibroz/siroz, yüksek başlangıç viral konsantrasyonları, siyah ırk, IL28b CC harici genotip, daha önce peginterferon alfa ve ribavirin tedavisine yanıt vermeyen).

c. Bakınız Özel hasta popülasyonları – Aşağıda karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalar.

SOVALDI ile kombinasyon halinde kullanıldığında, ribavirin dozu, vücut ağırlığına göre belirlenir (<75 kg = 1000 mg ve ≥75 kg = 1200 mg) ve iki bölünmüş doz halinde yemekle birlikte oral yoldan uygulanır.

HCV'ye karşı doğrudan etkili diğer antivirallerde birlikte uygulamaya ilişkin olarak, bakınız bölüm 4.4.

Yetişkinlerde doz modifikasyonu

SOVALDI doz azaltımı önerilmemektedir.

Sofosbuvir, peginterferon alfa ile kombinasyon halinde kullanılırsa ve bir hasta bu tıbbi ürün ile ilgili olabilecek ciddi bir advers reaksiyon yaşarsa, peginterferon alfa dozu azaltılmalı veya

kesilmelidir. Peginterferon alfa dozunun nasıl azaltılacağı ve/veya kesileceğiyle ilgili ek bilgi için peginterferon Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Bir hasta ribavirin ile ilgili olabilecek bir ciddi advers reaksiyon yaşarsa, uygun durumda advers reaksiyon hafifleyene veya reaksiyonun şiddeti azalana kadar ribavirin dozu değiştirilmeli veya kesilmelidir. Tablo 2’de, hastanın hemogloblin konsantrasyonuna ve kardiyak durumuna bağlı olarak doz modifikasyonları ve kesilmesi için kılavuzlar sunulmaktadır.

Tablo 2: Yetişkinlerde SOVALDI ile birlikte uygulama için ribavirin doz modifikasyonu kılavuzu

Laboratuvar değerleri	Aşağıdaki durumda ribavirin dozunu 600 mg/gün olarak azaltın:	Aşağıdaki durumda ribavirin kullanımını kesin:
Kardiyak hastalığı olmayan hastalarda hemogloblin	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Stabil kardiyak hastalık geçmişi olan hastalarda hemogloblin	4 haftalık tedavi süresinde hemogloblinde \geq 2 g/dL düşüş	4 hafta boyunca düşük doz verilmesine rağmen < 12 g/dL

Bir laboratuvar anormalliği veya klinik manifestasyon nedeniyle ribavirin verilmediyse, günlük 600 mg ile ribavirini yeniden başlatmak ve daha sonra dozu günlük 800 mg’a çıkarmak denenebilir. Ancak ribavirinin başlangıçta atanan doza (günlük 1000 mg ila 1200 mg) arttırılması önerilmez.

Adölesanlar (12 yaşından 18 yaşına kadar)

SOVALDI’nin önerilen dozu yemekle alınan günde bir tablettir (bkz. bölüm 5.2).

SOVALDI, diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde kullanılmalıdır. SOVALDI monoterapisi önerilmemektedir. SOVALDI kombinasyon tedavisi için önerilen tedavi rejimi ve süresi Tablo 3 ve 4’te sunulmaktadır.

Tablo 3: SOVALDI ile tedavi edilen 12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlar için önerilen tedavi rejimi süresi

Hasta popülasyonu*	Tedavi ve süresi
Genotip 2 KHC hastaları	SOVALDI + ribavirin ^a 12 hafta için
Genotip 3 KHC hastaları	SOVALDI + ribavirin ^a 24 hafta için

* İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile ko-enfekte olan hastaları içerir.

a. Ağırlık bazlı ribavirin doz önerileri için Tablo 4’e bakınız.

b. Tedavi süresinin 12 haftayı geçecek ve 24 haftaya kadar gidecek şekilde potansiyel olarak uzatılması dikkate alınmalıdır. Bu durum özellikle geçmişte interferon tabanlı tedavilere düşük yanıt oranlarıyla ilişkilendirilen bir ya da daha fazla faktörün bulunduğu alt gruplar için geçerlidir (örn. ilerlemiş fibroz/siroz, yüksek başlangıç viral konsantrasyonları, siyah ırk, IL28b CC harici genotip, daha önce peginterferon alfa ve ribavirin tedavisine yanıt vermeyen).

Tablo 4: 12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda SOVALDI ile kombinasyon tedavisinde ribavirin için önerilen doz

Vücut ağırlığı kg (lbs)	Ribavirin günlük dozu*
<47 (<103)	15 mg/kg/gün
47-49 (103-108)	600 mg/ gün
50-65 (110-143)	800 mg/ gün
66-80 (145-176)	1000 mg/ gün
>81 (178)	1200 mg/ gün

* Ribavirin in günlük dozu, ağırlık bazlıdır ve yemeklerle ikiye bölünmüş olarak ağızdan alınmaktadır.

Adölesanlarda doz modifikasyonu

SOVALDI dozunun azaltılması önerilmemektedir.

Bir hasta ribavirin ile ilgili olabilecek bir ciddi advers reaksiyon yaşarsa, uygun durumda advers reaksiyon hafifleyene veya reaksiyonun şiddeti azalana kadar ribavirin dozu değiştirilmeli veya kesilmelidir.

Ribavirin dozunun nasıl azaltılacağı ve/veya kesileceğiyle ilgili bilgi için ribavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Yetişkinler ve adölesanlarda dozlamamanın kesilmesi

SOVALDI ile kombinasyon halinde kullanılan diğer ajanlar tamamen kesilirse, SOVALDI'nin de kesilmesi gerekir (bkz. bölüm 4.4).

Kusma ve unutulmuş dozlar

Hastalara dozlamadan sonraki 2 saat içinde kusma olursa ek bir tablet alınması gerektiği bilgisi verilmelidir. Dozlamamanın üstünden 2 saatten daha fazla süre geçtikten sonra kusma meydana gelirse, ek doz gerekmez. Bu öneriler, dozun büyük bölümünün dozlamadan sonraki 2 saat içinde absorbe edildiğini öne süren sofosbuvirin ve GS-331007'nin absorpsiyon kinetiğini temel alır.

Bir doz atlanırsa ve normal zamanından sonraki 18 saat içinde fark edilirse, hastalara tableti en kısa sürede almaları ve sonraki dozu normal saatinde almaları gerektiği söylenmelidir. 18 saatten sonra fark edilirse, hastalara beklemeleri ve sonraki dozu normal saatinde almaları gerektiği söylenmelidir. Hastalara çift doz almamaları gerektiği söylenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için SOVALDI doz ayarlaması gerekli görülmemektedir. Hemodiyaliz gerektiren şiddetli böbrek bozukluğu (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] < 30 mL/dak/1,73 m²) veya son evre böbrek hastalığı (SEBH) bulunan hastalarda SOVALDI'nin güvenliliği ve uygun dozu belirlenmemiştir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalar için SOVALDI doz ayarlaması gerekli değildir (Child-Pugh-Turcotte [CPT] A, B veya C Sınıfı) (bkz. bölüm 5.2). Dekompanse sirozlu hastalarda SOVALDI'nin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalar:

Karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalarda SOVALDI'nin uygulamasının süresi, her bir hasta için potansiyel fayda ve risklerin değerlendirilmesiyle belirlenmelidir (bkz. bölüm 5.1).

Karaciğer transplantasyonu yapılanlar:

Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda SOVALDI, ribavirin ile kombinasyon halinde kullanıldığında 24 hafta için önerilmektedir. 400 mg başlangıç ribavirin dozu, iki bölünmüş doz halinde yemekle birlikte oral yoldan uygulanır. Başlangıç ribavirinin dozu iyi tolere edilirse, doz günlük olarak maksimum 1.000-1.200 mg'a kadar titre edilebilir (ağırlığı <75 kg hastalar için 1.000 mg ve ≥ 75 kg hastalar için 1.200 mg). Başlangıç dozu iyi tolere edilmezse, hemoglobün seviyeleri temel alınarak klinik olarak belirtildiği üzere doz azaltılmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki çocuklarda SOVALDI'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Pediyatrik hastalarda veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekli görülmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık halinde kontrendikedir.

Bağırsakta güçlü P glikoprotein (P_g) indükleyici olan tıbbi ürünlerle (rifampisin, rifabutin, sarı kantaron [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin) birlikte kullanım, sofosbuvirin plazma konsantrasyonlarını anlamlı bir şekilde düşürecektir ve bu durum SOVALDI'nin etkililiğinin azalması ile sonuçlanabilir (bkz. bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Genel**

SOVALDI'nin monoterapi olarak uygulanması önerilmez ve hepatit C enfeksiyonunun tedavisine yönelik diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde reçete edilmesi gerekir. SOVALDI ile kombinasyon halinde kullanılan diğer ajanlar tamamen kesilirse, SOVALDI'nin de kesilmesi gerekir (bkz. bölüm 4.2). SOVALDI ile tedaviye başlamadan önce birlikte reçete edilen ilaçlar için Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Şiddetli bradikardi ve kalp bloğu

Sofosbuvir içeren tedavi rejimleri, kalp hızını düşüren başka tıbbi ürünlerle veya bu tıbbi ürünler olmaksızın, amiodaron ile kombinasyon halinde kullanıldığında, şiddetli bradikardi ve kalp bloğu vakaları gözlemlenmiştir. Mekanizma belirlenmemiştir.

Amiodaron ile sofosbuvir'in birlikte kullanımı, sofosbuvir'in klinik olarak geliştirilmesi sırasında sınırlı olarak değerlendirilmiştir. Vakalar potansiyel olarak yaşamı tehdit edici niteliktedir; bu nedenle de amiodaron, yalnızca, SOVALDI kullanmakta olan hastalarda, başka anti-aritmik tedaviler tolere edilmediğinde veya kontrendike olduğunda kullanılmalıdır. Aynı zamanda beta bloker alan hastalarda veya altta yatan kardiyak komorbiditeleri ve/veya ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda amiodaron ile birlikte uygulamada semptomatik bradikardi riski yüksek olabilir.

Amiodaronun eşzamanlı kullanımının gerekli görülmesi halinde, hastaların, SOVALDI'ye başlarken yakından izlenmesi önerilir. Yüksek bradikaritmik riskine sahip hastalar olarak tanımlanan hastalar, uygun bir klinik ortamda 48 saat sürekli izlenmelidir.

Amiodaronun yarı ömrünün uzun olması nedeniyle, son birkaç ay içinde amiodaronu bırakmış olan ve SOVALDI'ye başlayacak hastalar için de uygun izleme yapılmalıdır.

Kalp hızını düşüren başka tıbbi ürünlerle veya başka tıbbi ürünler olmaksızın, amiodaron ile kombinasyon halinde SOVALDI alan tüm hastalar da bradikardi ve kalp bloğu semptomları açısından uyarılmalıdır ve bu semptomları yaşamaları halinde acilen tıbbi tavsiye almaları yönünde bilgilendirilmelidir.

Tedavi görmüş HCV genotip 1, 4, 5 veya 6 enfeksiyonlu hastalar

SOVALDI tedavi görmüş genotip 1, 4, 5 ve 6 enfeksiyonlu hastalarda yapılan bir Faz 3 çalışmasında incelenmemiştir. Dolayısıyla bu popülasyonda optimum tedavi süresi belirlenmemiştir (ayrıca bkz. bölüm 4.2. ve 5.1).

Bu hastaların, özellikle geçmişte interferon tabanlı tedavilere düşük yanıt oranlarıyla ilişkilendirilen bir ya da daha fazla faktörün bulunduğu alt grupların (ilerlemiş fibroz/siroz, yüksek başlangıç viral konsantrasyonları, siyah ırk, IL28B CC harici genotip) sofosbuvir, peginterferon alfa ve ribavirin ile tedavi edilmesi ve tedavi süresinin 12 haftayı geçebileceği ve 24 haftaya kadar potansiyel olarak uzatılabileceği dikkate alınmalıdır.

HCV genotip 5 ya da 6 enfeksiyonu olan hastaların tedavisi

HCV Genotip 5 ve 6 enfeksiyonu olan hastalarda SOVALDI kullanımını destekleyen klinik veriler çok sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1).

HCV genotip 1, 4, 5 ve 6 enfeksiyonu için interferonsuz tedavi

SOVALDI ile HCV genotip 1, 4, 5 ve 6 için interferonsuz rejimler Faz 3 çalışmalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 5.1). Optimum rejim ve tedavi süresi belirlenmemiştir. Bu rejimler sadece interferon tedavisi için uygun olmayan ya da intoleransı olan ve acil tedavi ihtiyacı duyan hastalarda kullanılmalıdır.

HCV'ye karşı doğrudan etkili diğer antivirallerle birlikte uygulama

SOVALDI ancak mevcut verilere göre faydasının risklere ağır bastığı değerlendirilirse diğer doğrudan etkili antiviral ajanlarla birlikte kullanılmalıdır. SOVALDI ve telaprevir ya da boseprevirin birlikte uygulanmasını destekleyen hiçbir veri yoktur. Böyle bir birlikte uygulama önerilmez (ayrıca bkz. bölüm 4.5).

Gebelik ve ribavirin ile eşzamanlı kullanım

SOVALDI ribavirin veya peginterferon alfa/ribavirin ile kombinasyon halinde kullanıldığında çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların ve erkek partnerlerinin tedavi sırasında ve tedaviden sonra bir süre için ribavirin Kısa Ürün Bilgisinde önerildiği şekilde etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerekir. Ek bilgi için ribavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Orta güçlü P-gp indükleyicilerle kullanım

Bağırsakta orta güçlü P-gp indükleyici tıbbi ürünler (örn. okskarbazepin ve modafinil), sofosbuvirin plazma konsantrasyonlarını düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir. Bu tür tıbbi ürünlerin SOVALDI ile birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

Diyabetik hastalarda kullanım

Diyabetikler, HCV doğrudan etkili antiviral tedaviye başladıktan sonra potansiyel olarak semptomatik hipoglisemi ile sonuçlanan iyileşmiş glukoz kontrolü yaşayabilir. Doğrudan etkili antiviral tedavisine başlayan diyabetik hastaların glukoz düzeyleri, özellikle ilk 3 ayda ve diyabetik ilaçların değiştirilmesi gerektiğinde yakından izlenmelidir. Doğrudan etkili antiviral tedavisine başlandığında, hastanın diyabet tedavisinden sorumlu olan doktor bilgilendirilmelidir.

Böbrek bozukluğu

SOVALDI'nin güvenliliği, hemodiyaliz gerektiren şiddetli böbrek bozukluğu (eGFR < 30 mL/dak/1.73 m²) olan veya SEBH'li hastalarda değerlendirilmemiştir. Ayrıca uygun doz belirlenmemiştir. SOVALDI ribavirin veya peginterferon alfa/ribavirin ile kombinasyon halinde kullanıldığında CrCl < 50 mL/dak olan hastalar için ayrıca ribavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız (ayrıca bkz. bölüm 5.2).

HCV/HBV (hepatit B virüsü) koenfeksiyonu

Direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi sırasında ya da sonrasında bazıları ölümcül olan Hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu olguları bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda HBV taraması yapılmalıdır. HBV/HCV koenfekte hastalar, HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır ve bu nedenle mevcut klinik kılavuzlara uygun olarak izlenmeli ve yönetilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sofosbuvir, bir nükleotid ön ilaçtır. SOVALDI'nin oral uygulamasından sonra, sofosbuvir hızla absorbe edilir ve kapsamlı ilk geçişli hepatik ve bağırsak metabolizmasına tabi olur. Karboksilesteraz 1 gibi enzimlerle ve nükleotid kinazların katalize ettiği ardışık fosforilasyon adımlarıyla katalize olan hidrolitik ön ilaç yarılmaması, farmakolojik olarak etkin üridin nükleozid analog trifosfat oluşumuyla sonuçlanır. İlaçla ilgili materyal sistemik maruziyetinin %90'ından fazlasını oluşturan dolaşımdaki baskın inaktif metabolit olan GS-331007, aktif metabolitin oluşumuna paralel ve ardışık yollarla oluşmaktadır. Ana sofosbuvir, ilaçla ilgili materyal sistemik maruziyetinin yaklaşık %4'ünü oluşturur (bkz. bölüm 5.2). Klinik farmakoloji çalışmalarında hem sofosbuvir hem de GS-331007 farmakokinetik analiz amacıyla izlenmiştir.

Sofosbuvir, ilaç taşıyıcı P-gp ve meme kanseri direnç proteininin (BCRP) substratıdır, ancak GS-331007 değildir.

Bağırsakta potent P-gp indükleyicileri olan tıbbi ürünler (rifampisin, rifabutin, sarı kantaron, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin), sofosbuvir plazma konsantrasyonunu anlamlı bir şekilde düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir, SOVALDI ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). Bağırsakta orta güçlü P-gp indükleyicileri olan tıbbi ürünler (örn. okskarbazepin ve modafinil), sofosbuvir plazma konsantrasyonunu düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir. SOVALDI ile bu tür tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4). SOVALDI'nin P-gp ve/veya BCRP'yi inhibe eden tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, GS-331007'nin plazma konsantrasyonunu yükseltmeden sofosbuvir plazma konsantrasyonunu artırabilir, buna bağlı olarak SOVALDI, P-gp ve/veya BCRP inhibitörleriyle birlikte uygulanabilir. Sofosbuvir ve GS-331007, P-gp ve BCRP'nin inhibitörleri değildir ve dolayısıyla bu taşıyıcıların substratları olan tıbbi ürünlerin maruziyetlerini artırmaları beklenmemektedir.

Sofosbuvirin intrasellüler metabolik aktivasyon yolağına, eşzamanlı tıbbi ürünlerin etkilenmesi muhtemel olmayan, genellikle düşük afiniteli ve yüksek kapasiteli hidrolaz ve nükleotid fosforilasyon yolları aracılık eder (bkz. bölüm 5.2).

Vitamin K antagonistleri ile tedavi edilen hastalar

SOVALDI ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu değişebileceğinden, Uluslararası Normalize Oran (INR) değerlerinin yakın takibi önerilir.

Diğer etkileşimler:

SOVALDI'nin potansiyel eşzamanlı tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı için ilaç etkileşim bilgileri, aşığıdaki Tablo 5'te özetlenmiştir (geometrik en küçük kareler ortalaması (GLSM) oranının %90 güven aralığı (GA), önceden belirlenmiş eşdeğerlik sınırları dahilinde “↔”, üzerinde “↑” veya altındadır “↓”). Bu tablo geniş kapsamlı değerdir.

Tablo 5: SOVALDI ve diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} için Ortalama Oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}	SOVALDI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
ANALEPTİKLER		
Modafinil	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	SOVALDI'nin modafinil ile birlikte uygulanmasının sofosbuvir konsantrasyonunu düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisini azaltması beklenmektedir. Bu tür birlikte uygulama önerilmez.
ANTIARİTMİKLER		
Amiodaron	Etkileşim araştırılmamıştır.	Sadece başka bir alternatifi yoksa kullanılmalıdır. Bu tıbbi ürün SOVALDI ile birlikte uygulanırsa yakından izleme önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).
ANTİKOAGÜLANLAR		
Vitamin K Antagonistleri	Etkileşim çalışılmamıştır.	Tüm K vitamini antagonistleriyle INR'nin yakın takibi tavsiye edilmektedir. Bunun nedeni, SOVALDI ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonunda değişikliklerin meydana gelmesidir.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	SOVALDI, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin bağırsakta potent P-gp indükleyicileri ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).
Okskarbazepin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	SOVALDI'nin okskarbazepin ile birlikte uygulanmasının sofosbuvir konsantrasyonunu düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisini azaltması beklenmektedir. Bu tür birlikte uygulama önerilmez (bkz. bölüm 4.4).
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifampisin ^f (600 mg tek doz)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{maks} 0,23 (0,19 – 0,29) ↓ EAA 0,28 (0,24 – 0,32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{maks} 1,23 (1,14 – 1,34) ↔ EAA 0,95 (0,88 – 1,03) C _{min} (NA)	SOVALDI, potent bir bağırsak P-gp indükleyicisi olan rifampisin ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	SOVALDI, potent bir bağırsak P-gp indükleyicisi olan rifabutin ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). SOVALDI'nin rifapentin ile birlikte uygulanmasının sofosbuvir konsantrasyonunu düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisini azaltması beklenmektedir. Bu tür birlikte uygulama önerilmez.
BİTKİSEL TAKVİYELER		
Sarı kantaron (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	SOVALDI, potent bir bağırsak P-gp indükleyicisi olan sarı kantaron ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).
HCV ANTİVİRAL AJANLARI: HCV PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Boseprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV veya BOC)	SOVALDI'nin boseprevir veya telaprevir ile birlikte uygulanmasına ilişkin olarak hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi verisi yoktur.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} için Ortalama Oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}	SOVALDI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
NARKOTİK ANALJEZİKLER		
Metadon ^f (Metadon idame tedavisi (30 - 130 mg/günlük))	<p><i>R-metadon</i> ↔ C_{maks} 0,99 (0,85 – 1,16) ↔ EAA 1,01 (0,85 – 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77 – 1,14)</p> <p><i>S-metadon</i> ↔ C_{maks} 0,95 (0,79 – 1,13) ↔ EAA 0,95 (0,77 – 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74 – 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{maks} 0,95^c (0,68 – 1,33) ↑ EAA 1,30^c (1,00 – 1,69) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{maks} 0,73^c (0,65 – 0,83) ↔ EAA 1,04^c (0,89 – 1,22) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile metadon eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya metadon için doz ayarlaması gerekli değildir.
İMMÜNOSÜPRESANLAR		
Siklosporin ^e (600 mg tek doz)	<p><i>Siklosporin</i> ↔ C_{maks} 1,06 (0,94 – 1,18) ↔ EAA 0,98 (0,85 – 1,14) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{maks} 2,54 (1,87 – 3,45) ↑ EAA 4,53 (3,26 – 6,30) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{maks} 0,60 (0,53 – 0,69) ↔ EAA 1,04 (0,90 – 1,20) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile siklosporin eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya siklosporin için doz ayarlaması gerekli değildir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} için Ortalama Oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}	SOVALDI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Takrolimus ^c (5 mg tek doz)	<p><i>Takrolimus</i> ↓ C_{maks} 0,73 (0,59 – 0,90) ↔ EAA 1,09 (0,84 – 1,40) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{maks} 0,97 (0,65 – 1,43) ↑ EAA 1,13 (0,81 – 1,57) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{maks} 0,97 (0,83 – 1,14) ↔ EAA 1,00 (0,87 – 1,13) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile takrolimus eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya takrolimus için doz ayarlaması gerekli değildir.
HIV ANTİVİRAL AJANLARI: REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Efavirenz ^f (Günde bir kez 600 mg) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{maks} 0,95 (0,85 – 1,06) ↔ EAA 0,96 (0,91 – 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93 – 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{maks} 0,81 (0,60 – 1,10) ↔ EAA 0,94 (0,76 – 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{maks} 0,77 (0,70 – 0,84) ↔ EAA 0,84 (0,76 – 0,92) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile efavirenz eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya efavirenz için doz ayarlaması gerekli değildir.
Emtrisitabin ^f (Günde bir kez 200 mg) ^d	<p><i>Emtrisitabin</i> ↔ C_{maks} 0,97 (0,88 – 1,07) ↔ EAA 0,99 (0,94 – 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98 – 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{maks} 0,81 (0,60 – 1,10) ↔ EAA 0,94 (0,76 – 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{maks} 0,77 (0,70 – 0,84) ↔ EAA 0,84 (0,76 – 0,92) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile emtrisitabin eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya emtrisitabin için doz ayarlaması gerekli değildir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} için Ortalama Oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}	SOVALDI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Tenofovir disoproksil ^f (Günde bir kez 245 mg) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{maks} 1,25 (1,08 – 1,45) ↔ EAA 0,98 (0,91 – 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91 – 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{maks} 0,81 (0,60 – 1,10) ↔ EAA 0,94 (0,76 – 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{maks} 0,77 (0,70 – 0,84) ↔ EAA 0,84 (0,76 – 0,92) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile tenofovir disoproksil eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya tenofovir disoproksil için doz ayarlaması gerekli değildir.
Rilpivirin ^f (günde bir kez 25 mg)	<p><i>Rilpivirin</i> ↔ C_{maks} 1,05 (0,97 – 1,15) ↔ EAA 1,06 (1,02 – 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94 – 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{maks} 1,21 (0,90 – 1,62) ↔ EAA 1,09 (0,94 – 1,27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{maks} 1,06 (0,99 – 1,14) ↔ EAA 1,01 (0,97 – 1,04) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile rilpivirin eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya rilpivirin için doz ayarlaması gerekli değildir.
HIV ANTİVİRAL AJANLARI: HIV PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Ritonavir takviyeli darunavir ^f (günde bir kez 800/100 mg)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C_{maks} 0,97 (0,94 – 1,01) ↔ EAA 0,97 (0,94 – 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78 – 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{maks} 1,45 (1,10 – 1,92) ↑ EAA 1,34 (1,12 – 1,59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{maks} 0,97 (0,90 – 1,05) ↔ EAA 1,24 (1,18 – 1,30) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile darunavir eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya darunavir (ritonavir takviyeli) için doz ayarlaması gerekli değildir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} için Ortalama Oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}	SOVALDI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
HIV ANTİVİRAL AJANLARI: İNTEGRAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Raltegravir ^f (günde iki kez 400 mg)	<p><i>Raltegravir</i></p> <p>↓ C_{maks} 0,57 (0,44 – 0,75) ↓ EAA 0,73 (0,59 – 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81 – 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↔ C_{maks} 0,87 (0,71 – 1,08) ↔ EAA 0,95 (0,82 – 1,09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{maks} 1,09 (0,99 – 1,20) ↔ EAA 1,03 (0,97 – 1,08) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile raltegravir eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya raltegravir için doz ayarlaması gerekli değildir.
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Norgestimat/etinil estradiol	<p><i>Norgestromin</i></p> <p>↔ C_{maks} 1,06 (0,93 – 1,22) ↔ EAA 1,05 (0,92 – 1,20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i></p> <p>↔ C_{maks} 1,18 (0,99 – 1,41) ↔ EAA 1,19 (0,98 – 1,44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Etinil estradiol</i></p> <p>↔ C_{maks} 1,14 (0,96 – 1,36) ↔ EAA 1,08 (0,93 – 1,25) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile norgestimat/etinil estradiol eşzamanlı kullanıldığında norgestimat/ etinil estradiol için doz ayarlaması gerekli değildir.

NA = yok/uygulanamaz

a. Birlikte uygulanan ilaç farmakokinetiğinin sofosbuvir ile/sofosbuvir olmadan ortalama oranı (%90 CI) ve sofosbuvir ile GS-331007'nin birlikte uygulanan ilaçla birlikte/birlikte uygulanan ilaç olmadan ortalama oranı. Etki yok = 1.00

b. Tüm etkileşim çalışmaları sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilmiştir

c. Karşılaştırma, geçmiş kontrole dayanmaktadır

d. Atripla olarak uygulanır

e. Biyo eşdeğerlik sınırı %80-%125

f. Eşdeğerlik sınırı %70-%143

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarda ilaç etkileşimlerine ilişkin ek bilgi konusunda veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda ilaç etkileşimlerine ilişkin ek bilgi konusunda veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

PEG ve/veya ribavirin ile kombinasyon halinde kullanıldığında gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Ribavirin veya peginterferon alfa/ribavirin ile kombinasyon halinde SOVALDI kullanıldığında, kadın hastalarda ve erkek hastaların kadın partnerlerinde gebelikten kaçınmak için azami özen gösterilmelidir. Ribavirine maruz bırakılan tüm hayvan türlerinde önemli teratojenik ve/veya embriyosidal etkiler görülmüştür (bkz. bölüm 4.4). Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların ve erkek partnerlerinin tedavi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasının ardından bir süre için ribavirin Kısa Ürün Bilgisinde önerildiği şekilde etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerekir. Ek bilgi için ribavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Gebelik dönemi

SOVALDI için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda test edilen en yüksek dozlarda fetal gelişim üzerinde hiçbir etki gözlemlenmemiştir. Ancak, önerilen klinik dozda insanlardaki maruziyete göre sıçanlarda sofosbuvir için elde edilen maruziyet marjlarını tam olarak tahmin etmek mümkün olmamıştır (bkz. bölüm 5.3).

Önleyici bir tedbir olarak, gebelik sırasında SOVALDI kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Ancak sofosbuvir ile birlikte ribavirin uygulanırsa, gebelik sırasında ribavirin kullanımıyla ilgili kontrendikasyonlar geçerlidir (ayrıca bkz. ribavirin Kısa Ürün Bilgisi). Ribavirin gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Sofosbuvir ve metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Hayvanlarda mevcut farmakokinetik veriler, dolaşımdaki başlıca metabolitlerin süte geçtiğini göstermiştir (ayrıntılar için bkz. bölüm 5.3).

Yenidoğanlar/bebekler üzerindeki risk göz ardı edilemez. Bu yüzden, SOVALDI emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

SOVALDI'nin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, fertilite üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SOVALDI araç ve makine kullanma yetisi üzerinde orta düzeyde etkilidir. Hastalar; peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde sofosbuvir tedavisi sırasında yorgunluk, dikkat bozukluğu, baş dönmesi ve bulanık görmenin rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Yetişkinlerde güvenlik profilinin özeti

Advers reaksiyonların değerlendirilmesi, beş Faz 3 klinik çalışmadan (kontrollü ve kontrolsüz) elde edilen havuzlanmış verileri temel alır.

SOVALDI peginterferon ile veya peginterferon olmadan, ribavirin ile kombinasyon halinde incelenmiştir. Bu bağlamda sofosbuvire özgü advers ilaç reaksiyonları tanımlanmamıştır. Sofosbuvir ve ribavirin veya sofosbuvir, ribavirin ve peginterferon alfa alan hastalarda meydana gelen en yaygın advers ilaç reaksiyonları yorgunluk, baş ağrısı, bulantı ve uykusuzluktur.

Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Ribavirinle veya peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde sofosbuvir ile ilgili olarak aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları tanımlanmıştır (Tablo 6). Advers reaksiyonlar vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre aşağıda listelenmektedir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($> 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($> 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 6: Ribavirinle veya peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde sofosbuvir ile ilgili olarak tanımlanan advers ilaç reaksiyonları

Sıklık	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:</i>		
Yaygın	nazofarenjit	
<i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları:</i>		
Çok yaygın	hemoglobinde düşüş	anemi, nötropeni, lenfosit sayımında düşüş, trombosit sayımında düşüş
Yaygın	anemi	
<i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları:</i>		
Çok yaygın		iştahta azalma
Yaygın		kilo kaybı
<i>Psikiyatrik hastalıklar:</i>		
Çok yaygın	uykusuzluk	uykusuzluk
Yaygın	depresyon	depresyon, anksiyete, ajitasyon
<i>Sinir sistemi hastalıkları:</i>		
Çok yaygın	baş ağrısı	baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın	dikkat bozukluğu	migren, bellek zayıflığı, dikkat bozukluğu
<i>Göz hastalıkları:</i>		
Yaygın		bulanık görme
<i>Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:</i>		
Çok yaygın		dispne, öksürük
Yaygın	dispne, efor dispnesi, öksürük	efor dispnesi
<i>Gastrointestinal hastalıklar:</i>		
Çok yaygın	bulantı	ishal, bulantı, kusma
Yaygın	karında rahatsızlık, kabızlık, dispepsi	kabızlık, ağız kuruluğu, gastroözofageal reflü
<i>Hepatobiliyer hastalıklar:</i>		
Çok yaygın	kan bilirubininde artış	kan bilirubininde artış
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları:</i>		
Çok yaygın		döküntü, pruritus
Yaygın	alopesi, kuru cilt, pruritus	alopesi, kuru cilt
<i>Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:</i>		
Çok yaygın		artralji, miyalji
Yaygın	artralji, sırt ağrısı, kas spazmları, miyalji	sırt ağrısı, kas spazmları
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:</i>		
Çok yaygın	yorgunluk, sinirlilik	ürperme, yorgunluk, grip benzeri hastalık, sinirlilik, ağrı, pireksi
Yaygın	pireksi, asteni	göğüs ağrısı, asteni

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

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Kardiyak aritmiler

Sofosbuvir içeren tedavi rejimleri, kalp hızını düşüren başka tıbbi ürünlerle ve/veya amiodaron ile kombinasyon halinde kullanıldığında, şiddetli bradikardi ve kalp bloğu vakaları gözlemlenmiştir (bakınız bölüm 4.4 ve 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

HIV/HCV koenfeksiyonu

HCV/HIV koenfeksiyonlu yetişkin hastalarda sofosbuvir ve ribavirinin güvenilirlik profili, Faz 3 klinik çalışmalarda sofosbuvir ve ribavirin ile tedavi edilen monoenfekte HCV'li hastalarda gözlemlenenle benzer niteliktedir (bkz. bölüm 5.1).

Karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalar

HCV enfeksiyonlu hastalarda karaciğer transplantasyonundan önce sofosbuvir ve ribavirinin güvenilirlik profili, Faz 3 klinik çalışmalarda sofosbuvir ve ribavirin ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenenle benzer niteliktedir (bkz. bölüm 5.1).

Karaciğer transplantasyonu yapılanlar

Kronik hepatit C olan karaciğer transplantasyonu yapılan yetişkinlerde sofosbuvir ve ribavirin güvenilirlik profili, Faz 3 klinik çalışmalarda sofosbuvir ve ribavirin ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenenle benzer niteliktedir (bkz. bölüm 5.1). Çalışma 0126'da, tedavi süresince hemoglobindeki düşüş, hemoglobinde <10 g/dL'ye kadar düşüş yaşanma oranı %32,5 (13/40 hasta) ile çok yaygındır; bunlardan 1'inde <8,5 g/dL'ye kadar düşüş olmuştur. 8 hasta (%20) epoetin ve/veya bir kan ürünü almıştır. 5 hastada (%12,5) advers olay nedeniyle çalışma ilacı erken bırakılmış, değiştirilmiş veya kesilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda SOVALDI etkililiği ve güvenliliği, açık etiketli Faz 2 klinik çalışmasında 24 hafta (Genotip 3 hastaları) ve 12 hafta SOVALDI ve ribavirin (Genotip 2 hastaları) ile tedavi edilen 50 hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Gözlenen advers reaksiyonlar, yetişkinlerde SOVALDI ve ribavirin klinik çalışmalarında gözlenenler ile tutarlıydı (bakınız Tablo 6).

Deri Hastalıkları

Sıklık bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporların yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sofosbuvirin belgelenen en yüksek dozu, 59 sağlıklı gönüllüye uygulanan tek bir supratrapötik sofosbuvir 1200 mg dozudur. Söz konusu çalışmada bu doz düzeyinde olumsuz bir etki gözlenmemiştir ve advers reaksiyonlar, sıklık ve şiddet açısından plasebo ve sofosbuvir 400 mg tedavi gruplarında raporlananlara benzer niteliktedir. Daha yüksek dozların etkileri bilinmemektedir.

SOVALDI'nin doz aşımı için belirli bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı meydana gelirse, toksisite kanıtı için hastanın izlenmesi gerekir. SOVALDI ile doz aşımı tedavisi, hastanın klinik durumunun gözlenmesinin yanı sıra yaşamsal bulguların izlenmesini de içeren genel destekleyici önlemlerden oluşmaktadır. Hemodiyaliz, dolaşımdaki baskın metabolit olan GS-331007'yi etkili bir şekilde ortadan kaldırılabılır (%53'lük bir ekstraksiyon oranıyla). 4 saatlik hemodiyaliz seansı, uygulanan dozun %18'ini ortadan kaldırmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antiviraller, doğrudan etkili antiviral
ATC kodu: J05AP08

Etki mekanizması

Sofosbuvir, viral replikasyon için vazgeçilmez olan HCV NS5B RNA'ya bağımlı RNA polimerazının pangenotipik bir inhibitörüdür. Sofosbuvir, intrasellüler metabolizmaya uğrayarak HCV RNA, NS5B polimerazı tarafından birleştirilebilen ve zincir sonlandırıcısı

görevi gören, farmakolojik olarak aktif trifosfat üridin analogunu (GS-461203) oluşturan bir nükleotid ön ilaçtır. Biyokimyasal miktar tayininde, 0,7 ila 2,6 mikroM aralığında %50 inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) değeriyle HCV 1b, 2a, 3a ve 4a genotipinden rekombinant NS5B'nin polimeraz aktivitesi GS-461203 tarafından inhibe edilmiştir. GS-461203 (sofosbuvirin etkin metaboliti) insan DNA ve RNA polimerazlarının inhibitörü veya mitokondriyal RNA polimeraz inhibitörü değildir.

Antiviral aktivite

HCV replikon miktar tayinlerinde, sofosbuvirin 1a, 1b, 2a, 3a ve 4a genotipinden tam uzunluktaki replikonlara göre etkili konsantrasyon (EC₅₀) sırasıyla 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 ve 0,04 mikroM ve 2b, 5a veya 6a genotipinden NS5B'yi kodlayan kimerik 1b replikonlarına göre etkili konsantrasyon (EC₅₀) değerleri 0,014 ila 0,11 mikroM aralığında yer almıştır. Klinik izolatlardan NS5B dizilerini kodlayan kimerik replikonlara göre sofosbuvir ortalama \pm SD EC₅₀ değeri genotip 1a için $0,068 \pm 0,024$ mikroM (n = 67), genotip 1b için $0,11 \pm 0,029$ mikroM (n = 29), genotip 2 için $0,035 \pm 0,018$ mikroM (n = 15) ve genotip 3a için $0,085 \pm 0,034$ mikroM'dir (n = 106). Bu miktar tayinlerinde, sofosbuvirin daha az yaygın olan genotip 4, 5 ve 6'ya karşı in vitro antiviral aktivitesi, genotip 1, 2 ve 3 için gözlemlenen ile benzer olmuştur.

%40 insan serumunun varlığının sofosbuvirin anti-HCV aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Direnç

Hücre kültüründe

Hücre kültüründe, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ve 6a da dahil olmak üzere çok sayıda genotip için, sofosbuvire karşı duyarlılığı düşük HCV replikonları seçilmiştir. Sofosbuvire karşı düşük duyarlılık, incelenen tüm replikon genotiplerinde birincil NS5B substitüsyonu S282T ile ilişkilendirilmiştir. 8 genotipin replikonunda S282T substitüsyonunun bölge hedefli mutajenezi, sofosbuvire 2 ila 18 kat düşük duyarlılık sergilemiş ve replikasyonun viral kapasitesini, ilgili doğal türe kıyasla %89 ila %99 azaltmıştır. Biyokimyasal miktar tayinlerinde, S282T substitüsyonunu eksprese eden 1b, 2a, 3a ve 4a genotiplerinden elde edilen rekombinant NS5B polimerazı, ilgili doğal türlere kıyasla GS-461203'e karşı düşük duyarlılık sergilemiştir.

Klinik çalışmalarda - Yetişkinler

Faz 3 çalışmalarda sofosbuvir alan 991 hastanın havuzlanmış analizinde, 226 hasta virolojik başarısızlık veya çalışma ilacının erken bırakılması ve HCV RNA değerlerinin > 1000 IU/ml olması nedeniyle, direnç analizi için uygun bulunmuştur. 226 hastadan 225'inde başlangıç sonrası NS5B dizileri bulunurken bu hastalardan 221'inde derin dizileme verileri (miktar tayini eşığı %1) bulunmuştur. Bu hastaların hiç birinde derin dizileme veya popülasyon dizilemesi yoluyla, sofosbuvirle ilişkili direnç substitüsyon S282T saptanmamıştır. NS5B'de S282T substitüsyonu, bir Faz 2 çalışmada SOVALDI monoterapisi alan tek bir gönüllüde saptanmıştır. Bu gönüllü, başlangıçta < %1 S282T barındırmış ve tedaviden 4 hafta sonra S282T (> %99) geliştirmiştir. Bu da sofosbuvir EC₅₀ değerinde 13,5 kat değişikliğe neden olmuş ve viral replikasyon kapasitesini azaltmıştır. S282T substitüsyonu, sonraki 8 haftada doğal tipe dönmüş ve tedaviden 12 hafta sonra artık derin dizilemeyle saptanamaz olmuştur.

Faz 3 klinik çalışmalarda çoklu genotip 3 HCV ile enfekte olmuş hastalardan alınan tedavi sonrası nüks numunelerinde iki NS5B substitüsyonu olan L159F ve V321A saptanmıştır. Bu substitüsyonların olduğu gönüllü izolatlarının sofosbuvir veya ribavirine fenotipik duyarlılığında hiçbir kayma saptanmamıştır. Ayrıca, kısmi tedavi yanıtı veren bir transplant öncesi gönüllüde derin dizilemeyle tedavi sırasında S282R ve L320F substitüsyonları saptanmıştır. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Başlangıç HCV polimorfizmlerinin tedavi sonucu üzerindeki etkisi

Yetişkin popülasyon

Faz 3 çalışmalarındaki 1292 hasta için popülasyon dizilemesi yoluyla başlangıç NS5B dizileri elde edilmiştir ve başlangıç dizisi mevcut olan hiçbir gönüllüde S282T substitüsyonu saptanmamıştır. Başlangıç polimorfizmlerinin tedavi sonucu üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir analizde, başlangıçta herhangi bir HCV NS5B varyantının varlığı ile tedavi sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Başlangıç NS5B sekansı Faz 2 çalışmasında 47 hastada elde edilmiştir. Bunlar arasında bir hastanın NS5B RAV substitüsyonu (F289L) olduğu bulunmuştur. Bu hasta KVV12'ye ulaşmıştır.

Çapraz direnç

Sofosbuvirle ilişkili direnç substitüsyonu S282T'yi eksprese eden HCV replikonları diğer anti-HCV ajanı sınıflarına tam olarak duyarlıdır. Sofosbuvir, diğer nükleozid inhibitörlerine dirençle ilişkili NS5B substitüsyonları L159F ve L320F'ye karşı aktivitesini korumuştur. Sofosbuvir, NS5B non-nükleozid inhibitörleri, NS3 proteaz inhibitörleri ve NS5A inhibitörleri gibi farklı etki mekanizmalarına sahip doğrudan etkili diğer antivirallere karşı direnç ile ilişkili substitüsyonlara karşı tam olarak aktiftir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Sofosbuvir'in etkililiği, genotip 1 ila 6 kronik hepatit C'si olan toplam 1568 yetişkin hastada yapılan beş Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Bir çalışma daha önce tedavi görmemiş genotip 1, 4, 5 veya 6 kronik hepatit C hastalarında peginterferon alfa 2a ve ribavirin ile kombinasyon halinde yürütülmüş, diğer dört çalışma ise, biri tedavi görmemiş hastalarda, biri interferon intoleransı olan, uygun olmayan veya katılmak istemeyen hastalarda, biri ise daha önce interferon temelli bir rejimle tedavi görmüş hastalarda ve biri tedavi öncesi geçmişe ya da interferon alma yetisine bakılmaksızın tüm hastalarda olmak üzere, genotip 2 veya 3 kronik hepatit C'li hastalarda ribavirin ile kombinasyon halinde yürütülmüştür. Bu çalışmalara katılan hastaların siroz dahil olmak üzere kompanse karaciğer hastalıkları vardır. Sofosbuvir, günde bir kez 400 mg dozuyla uygulanmıştır. Ribavirin dozu vücut ağırlığına dayalı olarak iki bölünmüş doz halinde günde 1000-1200 mg şeklinde uygulanmış ve peginterferon alfa 2a dozu, uygun olan hallerde, haftada 180 microg olarak belirlenmiştir. Tedavi süresi her çalışmada sabittir ve hastaların HCV RNA düzeylerine göre belirlenmemiştir (yanıtı dayalı algoritma yoktur).

Plazma HCV RNA değerleri, High Pure System ile kullanıma yönelik COBAS TaqMan HCV testinin (versiyon 2.0) kullanıldığı klinik çalışmalarda ölçülmüştür. Miktar tayininin ölçüm alt limiti (LLOQ) 25 IU/mL'dir. Tüm çalışmalar için HCV tedavi oranını belirlemek üzere birincil sonlanım noktası kalıcı virolojik yanıt (KVV) ve tedavi sona erdikten 12 hafta sonra LLOQ'nin altında HCV RNA olarak tanımlanmıştır (KVV12).

Genotip 1, 4, 5 ve 6 kronik hepatit C'li hastalarda yapılan klinik çalışmalar

Daha önce tedavi görmemiş yetişkin hastalar - NEUTRINO (çalışma 110)

NEUTRINO, HCV genotip 1, 4, 5 veya 6 enfeksiyonu olan, daha önce tedavi görmemiş hastalarda peginterferon alfa 2a ve ribavirin ile kombinasyon halinde sofosbuvir ile yapılan 12 haftalık tedavinin değerlendirildiği açık etiketli, tek kollu bir çalışmadır.

Tedavi edilen hastaların (n = 327) medyan yaşı 54'tür (aralık: 19 ila 70); hastaların %64'ü erkektir; %79'u Beyaz, %17'si Siyah; %14'ü Hispanik veya Latin'dir; ortalama vücut kitle endeksi 29 kg/m²'dir (aralık: 18 ila 56 kg/m²); %78'inin başlangıç HCV RNA düzeyi 6 log₁₀ IU/mL'nin üzerindedir; %17'sinde siroz, %89'unda HCV genotip 1 ve %11'inde HCV genotip 4, 5 veya 6 vardır. Tablo 7'de, sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin tedavi grubu için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 7: NEUTRINO çalışmasındaki yanıt oranları

	SOF+PEG+RBV 12 hafta (n = 327)
Genel KVV12	%91 (296/327)
KVV12 görülmeyen hastalarda sonuç	
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	0/327
Nüks ^a	%9 (28/326)
Diğer ^b	%1 (3/327)

a. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır.

b. Diğer tanımı, KVV12 elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan hastaları (örn. takip edilemeyen) içerir.

Seçili alt gruplar için yanıt oranları Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8: NEUTRINO'da seçili alt gruplar için KVV12 oranları

	SOF+PEG+RBV 12 hafta (n = 327)
Genotip	
Genotip 1	%90 (262/292)
Genotip 4, 5 veya 6	%97 (34/35)
Siroz	
Hayır	%93 (253/273)
Evet	%80 (43/54)
İrk	
Siyah	%87 (47/54)
Siyah olmayan	%91 (249/273)

KVV12 oranları, başlangıç IL28B C/C aleli [94/95 (%99)] ve non-C/C (C/T veya T/T) aleli [202/232 (%87)] olan hastalarda benzer derecede yüksektir.

HCV genotip 4'lü 27/28 hastada KVV12 elde edilmiştir. Bu çalışmada, HCV genotip 5 enfeksiyonlu tek bir gönüllüde ve genotip 6'lı 6 hastanın hepsinde KVV12 elde edilmiştir.

Genotip 2 ve 3 kronik hepatit C'li hastalarda yapılan klinik çalışmalar

Daha önce tedavi görmemiş yetişkinler - FISSION (çalışma 1231)

FISSION, daha önce tedavi görmemiş HCV genotip 2 veya 3 enfeksiyonlu hastalarda peginterferon alfa 2a ve ribavirin ile 24 haftalık tedaviye kıyasla sofosbuvir ve ribavirin ile 12 haftalık tedavinin karşılaştırıldığı randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışmadır. Sofosbuvir + ribavirin ve peginterferon alfa 2a + ribavirin kollarında kullanılan ribavirin dozları, sırasıyla vücut ağırlığına dayalı olarak 1000-1200 mg/gün ve vücut ağırlığından bağımsız olarak 800 mg/gündür. Hastalar 1:1 oranında randomize edilmiş ve siroz (varlığı veya yokluğu), HCV genotipi (2 veya 3) ve başlangıç HCV RNA düzeyine (< 6 log₁₀ IU/mL'ye karşı \geq 6 log₁₀ IU/mL) göre tabakalandırılmıştır. Genotip 2 veya 3 HCV'li hastalar yaklaşık 1:3 oranında kaydedilmiştir.

Tedavi edilen hastaların (n = 499) medyan yaşı 50'dir (aralık: 19 ila 77); hastaların %66'sı erkektir; %87'si Beyaz, %3'ü Siyah; %14'ü Hispantik veya Latin'dir; ortalama vücut kitle endeksi 28 kg/m²'dir (aralık: 17 ila 52 kg/m²); %57'sinin başlangıç HCV RNA düzeyleri 6 log₁₀ IU/mL'nin üzerindedir; %20'sinde siroz, %72'sinde HCV genotip 3 vardır. Tablo 9'da, sofosbuvir + ribavirin ve peginterferon alfa + ribavirin tedavi grupları için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 9: FISSION çalışmasındaki yanıt oranları

	SOF+RBV 12 hafta (n = 256)^a	PEG+RBV 24 hafta (n = 243)^a
Genel KVV12	%67 (171/256)	%67 (162/243)
Genotip 2	%95 (69/73)	%78 (52/67)
Genotip 3	%56 (102/183)	%63 (110/176)
KVV12 görülmeyen hastalarda sonuç		
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	< %1 (1/256)	%7 (18/243)
Nüks ^b	%30 (76/252)	%21 (46/217)
Diğer ^c	%3 (8/256)	%7 (17/243)

a. Etkililik analizi, rekombinant HCV genotip 2/1 enfeksiyonu olan 3 hastayı içerir .

b. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır.

c. Diğer tanımı, KVV12 elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan hastaları (örn. takip edilemeyen) içerir.

Sofosbuvir + ribavirin ve peginterferon alfa + ribavirin tedavi gruplarının genel KVV12 oranları arasındaki fark %0,3'tür (%95 güven aralığı: -%7,5 ila %8,0) ve çalışma önceden tanımlanan noninferiorite kriterini karşılamıştır.

Başlangıçta sirozu olan hastalar için yanıt oranları Tablo 10'da HCV genotipine göre belirtilmiştir.

Tablo 10: FISSION çalışmasında siroz ve genotipe göre KVV12 oranları

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

a. Etkililik analizi, rekombinant HCV genotip 2/1 enfeksiyonu olan 3 hastayı içerir.

İnterferonu tolere edemeyen, interferona uygun olmayan veya interferon almak istemeyen yetişkinler- POSITRON (çalışma 107)

POSITRON, interferonu tolere edemeyen, interferona uygun olmayan veya interferon almak istemeyen hastalarda plaseboya (n = 71) kıyasla sofosbuvir ve ribavirin ile 12 haftalık tedavinin (n = 207) değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Hastalar 3:1 oranında randomize edilmiş ve siroza göre (varlığı veya yokluğu) tabakalandırılmıştır.

Tedavi edilen hastaların (n = 278) medyan yaşı 54'tür (aralık: 21 ila 75); hastaların %54'ü erkektir; %91'i Beyaz, %5'i Siyah; %11'i Hispantik veya Latin'dir; ortalama vücut kitle endeksi 28 kg/m²'dir (aralık: 18 ila 53 kg/m²); %70'inin başlangıç HCV RNA düzeyleri 6 log₁₀ IU/mL'nin üzerindedir; %16'sında siroz, %49'unda HCV genotip 3 vardır. İnterferonu tolere edemeyen, interferona uygun olmayan veya interferon almak istemeyen hastaların oranı,

sırasıyla %9, %44, ve %47'dir. Hastaların çoğu daha önce HCV tedavisi görmemiştir (%81,3). Tablo 11'de sofosbuvir + ribavirin ve plasebo tedavi grupları için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 11: POSITRON çalışmasındaki yanıt oranları

	SOF+RBV 12 hafta (n = 207)	Plasebo 12 hafta (n = 71)
Genel KVV12	%78 (161/207)	0/71
Genotip 2	%93 (101/109)	0/34
Genotip 3	%61 (60/98)	0/37
KVV12 görülmeyen hastalarda sonuç		
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	0/207	%97 (69/71)
Nüks ^a	%20 (42/205)	0/0
Diğer ^b	%2 (4/207)	%3 (2/71)

a. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır.
b. Diğer tanımı, KVV12 elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan hastaları (örn. takip edilemeyen) içerir.

Sofosbuvir + ribavirin tedavi grubundaki KVV12 oranı plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0.001).

Tablo 12'de siroz ve interferon sınıflandırması için genotipe göre alt grup analizi sunulmaktadır.

Tablo 12: POSITRON'da seçili alt gruplar için KVV12 oranları

	SOF+RBV 12 hafta	
	Genotip 2 (n = 109)	Genotip 3 (n = 98)
Siroz		
Yok	%92 (85/92)	%68 (57/84)
Var	%94 (16/17)	%21 (3/14)
İnterferon sınıflandırması		
Uygun değil	%88 (36/41)	%70 (33/47)
Tolere edemiyor	%100 (9/9)	%50 (4/8)
İsteksiz	%95 (56/59)	%53 (23/43)

Daha önce tedavi edilen yetişkinler - FUSION (çalışma 108)

FUSION, daha önceki interferon bazlı tedavide KVV elde edemeyen hastalarda (nüks yaşayanlar ve yanıt vermeyenler) sofosbuvir ve ribavirin ile 12 veya 16 haftalık tedavinin değerlendirildiği randomize, çift kör bir çalışmadır. Hastalar 1:1 oranında randomize edilmiş ve siroza (varlığı veya yokluğu) ve HCV genotipine (2 veya 3) göre tabakalandırılmıştır.

Tedavi edilen hastaların (n = 201) medyan yaşı 56'dır (aralık: 24 ila 70); hastaların %70'i erkektir; %87'si Beyaz, %3'ü Siyah; %9'u Hispanik veya Latin'dir; ortalama vücut kitle endeksi 29 kg/m²'dir (aralık: 19 ila 44 kg/m²); %73'ünün başlangıç HCV RNA düzeyleri 6 log₁₀ IU/mL'nin üzerindedir; %34'ünde siroz, %63'ünde HCV genotip 3 vardır; %75'i daha önce nüks yaşamıştır. Tablo 13'de, 12 ve 16 haftalık sofosbuvir + ribavirin tedavi grupları için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 13: FUSION çalışmasındaki yanıt oranları

	SOF+RBV 12 hafta (n = 103)^a	SOF+RBV 16 hafta (n = 98)^a
Genel KVV12	%50 (51/103)	%71 (70/98)
Genotip 2	%82 (32/39)	%89 (31/35)
Genotip 3	%30 (19/64)	%62 (39/63)
KVV12 görülmeyen hastalarda sonuç		
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	0/103	0/98
Nüks ^b	%48 (49/103)	%29 (28/98)
Diğer ^c	%3 (3/103)	0/98

a. Etkililik analizi, rekombinant genotip HCV 2/1 enfeksiyonu olan 6 hastayı içerir .

b. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır.

c. Diğer tanımı, KVV12 elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan hastaları (örn. takip edilemeyen) içerir.

Tablo 14’de, siroz için genotipe ve önceki HCV tedavisine verilen yanıtta göre alt grup analizi sunulmaktadır.

Tablo 14: FUSION çalışmasında genotipe göre seçili alt gruplar için KVV12 oranları

	Genotip 2		Genotip 3	
	SOF+RBV 12 hafta (n = 39)	SOF+RBV 16 hafta (n = 35)	SOF+RBV 12 hafta (n = 64)	SOF+RBV 16 hafta (n = 63)
Siroz				
Yok	%90 (26/29)	%92 (24/26)	%37 (14/38)	%63 (25/40)
Var	%60 (6/10)	%78 (7/9)	%19 (5/26)	%61 (14/23)
Önceki HCV tedavisine yanıt				
Nüks yaşayan	%86 (25/29)	%89 (24/27)	%31 (15/49)	%65 (30/46)
Yanıt vermeyen	%70 (7/10)	%88 (7/8)	%27 (4/15)	%53 (9/17)

Daha önce tedavi görmemiş ve daha önce tedavi görmüş yetişkinler - VALENCE (çalışma 133)
VALENCE çalışması, kompanse sirozu olan hastalar dahil olmak üzere, daha önce tedavi görmemiş veya daha önce interferon bazlı tedaviyle KVV elde etmemiş hastalarda HCV genotip 2 veya 3 enfeksiyonunun tedavisi için vücut ağırlığına dayalı ribavirinle kombinasyon halinde sofosbuvirin değerlendirildiği bir Faz 3 çalışmadır. Çalışma, 12 hafta süreyle sofosbuvir ve ribavirinin doğrudan plaseboyla karşılaştırması olarak tasarlanmıştır. Ancak ortaya çıkan verilere dayanılarak çalışmanın körleşmesi kaldırılmış ve tüm HCV genotip 2 hastalar 12 hafta süreyle sofosbuvir ve ribavirin almaya devam etmiş, HCV genotip 3 hastalarının tedavisi 24 haftaya uzatılmıştır. On bir HCV genotip 3 hastası değişikliğin yapıldığı tarihte 12 haftalık sofosbuvir ve ribavirin tedavisini zaten tamamlamış durumdadır

Tedavi edilen hastaların (n = 419) medyan yaşı 51'dir (aralık: 19 ila 74); hastaların %60'ı erkektir; medyan vücut kütle indeksi 25 kg/m²'dir (aralık: 17 ila 44 kg/m²); ortalama başlangıç HCV RNA düzeyi 6,4 log₁₀ IU/mL'dir; %21'inde siroz vardır; %78'inde HCV genotip 3 vardır; %65'inde daha önce nüks olmuştur. Tablo 15'de 12 haftalık ve 24 haftalık sofosbuvir + ribavirin tedavi grupları için yanıt oranları sunulmaktadır.

Plasebo alanların hiçbirinde KVV12 elde edilmediği için bunlar tablolara dahil edilmemiştir.

Tablo 15: VALENCE çalışmasındaki yanıt oranları

	Genotip 2 SOF+RBV 12 hafta (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 12 hafta (n = 11)	Genotip 3 SOF+RBV 24 hafta (n = 250)
Genel KVV 12	%93 (68/73)	%27 (3/11)	%84 (210/250)
KVV 12 görülme- yen hastalarda sonuç			
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	%0 (0/73)	%0 (0/11)	%0.4 (1/250)
Nüks ^a	%7 (5/73)	%55 (6/11)	%14 (34/249)
Diğer ^b	%0 (0/73)	%18 (2/11)	%2 (5/250)

a. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır.

b. Diğer tanımı, KVV12 elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan hastaları (örn. takip edilemeyen) içerir.

Tablo 16'da siroz genotipine ve önceki HCV tedavisine yanıtı göre alt grup analizi sunulmaktadır.

Tablo 16: VALENCE çalışmasında genotipe göre seçilmiş alt gruplar için KVV12 oranları

	Genotip 2 SOF+RBV 12 hafta (n = 73)	Genotip 3 SOF+RBV 24 hafta (n = 250)
Tedavi görmemiş	%97 (31/32)	%93 (98/105)
Sirotik olmayan	%97 (29/30)	%94 (86/92)
Sirotik	%100 (2/2)	%92 (12/13)
Tedavi görmüş	%90 (37/41)	%77 (112/145)
Sirotik olmayan	%91 (30/33)	%85 (85/100)
Sirotik	%88 (7/8)	%60 (27/45)

KVV12 ile KVV24 uyumu

Ribavirinle veya ribavirin ve pegile interferon kombinasyon halinde sofosbuvir ile tedavinin ardından KVV12 ile KVV24 arasındaki uyum (tedavinin sonundan 24 hafta sonraki KVV) arasındaki, %99'luk bir pozitif kestirim değeri ve %99'luk bir negatif kestirim değeri sergiler.

Özel popülasyonlarda klinik etkililik ve güvenlilik

HCV/HIV ile koenfekte yetişkin hastalar- PHOTON-1 (çalışma 123)

Sofosbuvir, HIV-1 ile koenfekte genotip 1, 2 veya 3 kronik hepatit C olan HCV hastalarında sofosbuvir ve ribavirin ile 12 veya 24 haftalık tedavinin güvenliliğini ve etkililiğini değerlendiren açık etiketli bir klinik çalışmada araştırılmıştır. Genotip 2 ve 3 hastaları ya daha önce tedavi görmemiş ya da görmüştür, genotip 1 hastaları daha önce tedavi görmemiştir. Tedavi süresi, HCV genotip 2 veya 3 enfeksiyonu olan daha önce tedavi görmemiş hastalarda 12 hafta ve HCV genotip 3 enfeksiyonu olan daha önce tedavi görmüş hastaların yanı sıra HCV genotip 1 enfeksiyonu olan hastalarda 24 haftadır. Hastalar 400 mg sofosbuvir ve vücut ağırlığına göre ribavirin (vücut ağırlığı < 75 kg olan hastalar için 1000 mg veya vücut ağırlığı ≥ 75 kg olan hastalar için 1200 mg) almıştır. Hastalar ya CD4+ hücre sayımı > 500 hücre/mm³ ile antiretroviral tedavi almıyorlardı ya da CD4+ hücre sayımı > 200 hücre/mm³ ile virolojik olarak suprese edilmiş HIV-1'leri vardır. Hastaların %95'i kayıt sırasında antiretroviral tedavi alıyordu. 210 hasta için ön KVV12 verileri mevcuttur.

Tablo 17'de genotipe ve daha önceki HCV tedavisine maruziyete göre yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 17: PHOTON-1 çalışmasındaki yanıt oranları

	Genotip 2/3 daha önce tedavi görmemiş SOF+RBV 12 hafta (n = 68)	Genotip 2/3 daha önce tedavi görmüş SOF+RBV 24 hafta (n = 28)	Genotip 1 daha önce tedavi görmemiş SOF+RBV 24 hafta (n = 114)
Genel KVV12	%75 (51/68)	%93 (26/28)	%76 (87/114)
KVV12 elde etmeyen hastalarda sonuç			
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	%1 (1/68)	0/28	%1 (1/114)
Nüks ^a	%18 (12/67)	%7 (2/28)	%22 (25/113)
Diğer ^b	%6 (4/68)	0/28	%1 (1/114)

a. Nüks paydası, tedavi sırasındaki son değerlendirmelerinde HCV RNA düzeyi < LLOQ olan hastaların sayısıdır

b. Diğer tanımları, KVV12 elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan hastaları (örn. takip edilemeyen) içerir.

Tablo 18'de siroz için genotipe göre alt grup analizi sunulmaktadır.

Tablo 18: PHOTON 1 çalışmasında genotipe göre seçilen alt gruplar için KVV12 oranları

	HCV genotip 2		HCV genotip 3	
	SOF+RBV 12 hafta TN (n = 26)	SOF+RBV 24 hafta TE (n = 15)	SOF+RBV 12 hafta TN (n = 42)	SOF+RBV 24 hafta TE (n = 13)
Genel	%88 (23/26)	%93 (14/15)	%67 (28/42)	%92 (12/13)
Siroz yok	%88 (22/25)	%92 (12/13)	%67 (24/36)	%100 (8/8)
Siroz	%100 (1/1)	%100 (2/2)	%67 (4/6)	%80 (4/5)

TN = daha önce tedavi görmemiş; TE = daha önce tedavi görmüş.

Karaciğer transplantasyonu bekleyen yetişkin hastalar- Çalışma 2025

Sofosbuvir, transplant sonrası HCV yeniden enfeksiyonunu önlemek için transplant öncesi uygulanan sofosbuvir ve ribavirin güvenilirliği ve etkililiğini değerlendiren bir açık etiketli klinik çalışmada HCV enfeksiyonlu hastalarda karaciğer transplantasyonu yapılmadan önce incelenmiştir. Çalışmadaki birincil sonlanım noktası transplant sonrası virolojik yanıt (transplant sonrası 12. haftada pTVR, HCV RNA düzeyleri < LLOQ). Genotipinden bağımsız olarak, hepatosellüler karsinomu (HSK) bulunan ve MILAN kriterlerini karşılayan HCV ile enfekte hastalar en fazla 24 hafta, (sonra 48 hafta olarak düzeltilmiştir) veya karaciğer transplantasyonun kadar (hangisi önce olursa) günlük 400 mg sofosbuvir ve 1000-1200 mg ribavirin almıştır. Sofosbuvir ve ribavirin alan 61 hastada bir ara analiz yapılmıştır; hastaların çoğunluğunda HCV genotipi 1 vardır, 44 hastanın Child Pugh Turcotte (CPT) skoru sınıf A ve 17 hastanın CPT skoru sınıf B'dir. Bu 61 hasta içinde 44 hastaya sofosbuvir ve ribavirinle 48 haftaya kadar süren tedavinin ardından karaciğer transplantasyonu yapılmıştır; 41 hastada transplantasyon zamanında HCV RNA düzeyleri < LLOQ olmuştur. HCV RNA düzeyi < LLOQ iken transplantasyon uygulanan 41 hastadaki virolojik yanıt oranları Tablo 19'da açıklanmaktadır. Transplantasyon öncesi viral süpresyonun süresi, transplantasyon sırasında HCV RNA < LLOQ olanlarda pTVR için en önemli gösterge faktörüdür.

Tablo 19: Karaciğer transplantasyonu zamanında HCV RNA düzeyleri < LLOQ olan transplant sonrası hastalarda virolojik yanıt

	Transplant sonrası 12. Hafta (pTVR) ^b
Değerlendirilebilir hastalarda virolojik yanıt ^a	23/37 (%62)

a. Değerlendirilebilir hastalar, ara analiz zamanında belirtilen zaman noktasına ulaşmış olanlar olarak tanımlanmıştır.

b. pTVR: transplant sonrası virolojik yanıt (operasyon sonrası 12. haftada -HCV RNA düzeyleri < LLOQ).

Tedaviyi 24. haftada bırakan hastalarda, protokole göre, nüks oranı 11/15'tir.

Karaciğer transplantasyonu yapılan yetişkinler- çalışma 0126

Sofosbuvir, kronik hepatit C'li karaciğer transplantasyonu yapılanlarda sofosbuvir ve ribavirin ile 24 haftalık tedavinin etkililiği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesinde açık uçlu klinik çalışmada çalışılmıştır.

Uygun hastalar ≥ 18 yaş ve görüntüleme 6-150 ay önce karaciğer transplantasyonu geçirmiştir. Hastalar görüntülemede HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL' değere sahiptir ve transplantasyon öncesi kronik HCV enfeksiyonunun kanıtı dokümanite edilmiştir. Ribavirin başlangıç dozu günlük doza bölünerek alınan 400 mg'dır. Hastalar hemoglobin düzeylerini ≥ 12 g/dL olarak düzenlerse, ribavirin dozu 2, 4 ve her 4 haftada uygun vücut ağırlığı dozuna ulaşana kadar artırılmıştır (<75 kg olan gönüllülerde günlük 1000 mg ve ≥ 75 kg olan hastalarda 1200 mg). Medyan ribavirin dozu 4 ila 24 haftada günlük 600 mg ila 800 mg'dır.

40 hasta (33'ü HCV genotip 1 enfeksiyonu, 6'sı HCV genotip 3 enfeksiyonu ve 1'i HCV genotip 4 enfeksiyonu) kayıt edilmiştir, bunların 35'i daha önce interferon bazlı tedavide başarısız olmuş ve 16'sının sirozu vardır. 40 hastanın 28'i (%70) KVV12'ye ulaşmıştır: 22/33 (%73)'ü HCV genotip 1 enfeksiyonlu, 6/6'sı (%100) HCV genotip 3 enfeksiyonlu ve 0/1'i (%0) HCV genotip 4 enfeksiyonludur. KVV12'ye ulaşan tüm hastalar KVV24 ve KVV48'ye ulaşmıştır.

Terapötik rejime ve tedavi süresine göre sonuçlara genel bakış, çalışmalar arası karşılaştırma
Aşağıdaki tablolarda (Tablo 20 - 23), klinisyenlerin her hasta için en iyi rejimi belirlemesine yardımcı olmak için dozlamaya ilişkin Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarının verileri sunulmaktadır.

Tablo 20: Rejime ve süreye göre sonuçlar, HCV genotip 1 enfeksiyonunda çalışmalar arası karşılaştırma.

Hasta Popülasyonu (Çalışma numarası/adı)	Rejim/Süre	Alt Grup	KVV12 aralığı % (n/N)
Daha önce tedavi görmemiş ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 hafta	Genel Genotip 1a Genotip 1b Sirozsuz Siroz	%90 (262/292) %92 (206/225) %83 (55/66) %93 (253/273) %80 (43/54)
Daha önce tedavi görmemiş ve HIV ile koenfekte (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hafta	Genel Genotip 1a Genotip 1b Sirozsuz Siroz	%76 (87/114) %82 (74/90) %54 (13/24) %77 (84/109) %60 (3/5)
Daha önce tedavi görmemiş (QUANTUM ^b ve 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 hafta	Genel ^c Genotip 1a ^c Genotip 1b ^c Sirozsuz ^c Siroz ^c	%65 (104/159) %69 (84/121) %53 (20/38) %68 (100/148) %36 (4/11)

n = KVV12 yanıtı olan hasta sayısı; N = grup başına toplam hasta sayısı.

a. Daha önce tedavi görmüş HCV genotip 1 enfeksiyon hastaları için, sofobuvir, peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyonuna dair veri yoktur. Bu hastaların, özellikle geçmişte interferon tabanlı tedavilere düşük yanıt oranlarıyla ilişkilendirilen bir ya da daha fazla faktörün bulunduğu alt grupların (daha önce peginterferon alfa ve ribavirin tedavisine yanıt vermemiş, ilerlemiş fibroz/siroz, yüksek başlangıç viral konsantrasyonları, siyah ırk, IL28b CC harici genotip) sofosbuvir, peginterferon alfa ve ribavirin ile tedavi edilmesi ve tedavi süresinin 12 haftayı geçecek ve 24 haftaya kadar gidecek şekilde potansiyel olarak uzatılması dikkate alınmalıdır.

b. Bunlar keşfedici ya da faz II çalışmalardır. Sayılar küçük olduğu ve KVV oranları hasta seçiminden etkilenebileceği için, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

c. Her iki çalışmanın özet verileri.

Tablo 21: Rejime ve süreye göre sonuçlar, HCV genotip 2 enfeksiyonunda çalışmalar arası karşılaştırma

Hasta Popülasyonu (Çalışma numarası/adı)	Rejim/Süre	Alt grup	KVY12 aralığı % (n/N)
Tedavi görmemiş (FISSION)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%95 (69/73)
		Sirozsuz	%97 (59/61)
		Siroz	%83 (10/12)
İnterferona intoleransı olan, uygun olmayan ya da isteksiz (POSITRON)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%93 (101/109)
		Sirozsuz	%92 (85/92)
		Siroz	%94 (16/17)
Tedavi görmüş (FUSION)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%82 (32/39)
		Sirozsuz	%90 (26/29)
		Siroz	%60 (6/10)
Tedavi görmemiş (VALENCE)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%97 (31/32)
		Sirozsuz	%97 (29/30)
		Siroz	%100 (2/2)
Tedavi görmüş (VALENCE)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%90 (37/41)
		Sirozsuz	%91 (30/33)
		Siroz	%88 (7/8)
Tedavi görmüş (FUSION)	SOF+RBV 16 hafta	Genel	%89 (31/35)
		Sirozsuz	%92 (24/26)
		Siroz	%78 (7/9)
Tedavi görmemiş ve HIV ile ko-enfekte (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%88 (23/26)
		Sirozsuz	%88 (22/25)
		Siroz	%100 (1/1)
Tedavi görmüş ve HIV ile ko- enfekte (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hafta	Genel ^a	%93 (14/15)
		Sirozsuz ^a	%92 (12/13)
		Siroz ^a	%100 (2/2)
Tedavi görmemiş (ELECTRON ^b ve PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hafta	Genel ^c	%96 (25/26)
Tedavi görmüş (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hafta	Genel	%96 (22/23)
		Sirozsuz	%100 (9/9)
		Siroz	%93 (13/14)

n = KVY12 yanıtı veren hasta sayısı; N = grup başına toplam hasta sayısı

a. Bunlar ön verilerdir.

b. Bunlar keşfedici ya da faz 2 çalışmalarıdır. Sayılar küçük olduğu ve KVY oranları hasta seçiminden etkilenebileceği için, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. ELECTRON çalışmasında (N=11), peginterferon alfa süresi, sofosbuvir+ribavirin ile kombinasyon halinde 4-12 hafta arasında değişmiştir.

c. Bu iki çalışmada sadece sirotik olmayan hastalar kullanılmıştır.

Tablo 22: Rejime ve süreye göre sonuçlar, HCV genotip 3 enfeksiyonunda çalışmalar arası karşılaştırma

Hasta Popülasyonu (Çalışma numarası/adı)	Rejim/Süre	Alt grup	KVY12 aralığı % (n/N)
Tedavi görmemiş (FISSION)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%56 (102/183)
		Sirozsuz	%61 (89/145)
		Siroz	%34 (13/38)
İnterferona intoleransı olan, uygun olmayan ya da isteksiz (POSITRON)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%61 (60/98)
		Sirozsuz	%68 (57/84)
		Siroz	%21 (3/14)
Tedavi görmüş (FUSION)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%30 (19/64)
		Sirozsuz	%37 (14/38)
		Siroz	%19 (5/26)
Tedavi görmüş (FUSION)	SOF+RBV 16 hafta	Genel	%62 (39/63)
		Sirozsuz	%63 (25/40)
		Siroz	%61 (14/23)
Tedavi görmemiş (VALENCE)	SOF+RBV 24 hafta	Genel	%93 (98/105)
		Sirozsuz	%94 (86/92)
		Siroz	%92 (12/13)
Tedavi görmüş (VALENCE)	SOF+RBV 24 hafta	Genel	%77 (112/145)
		Sirozsuz	%85 (85/100)
		Siroz	%60 (27/45)
Tedavi görmemiş ve HIV ile ko- enfekte (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%67 (28/42)
		Sirozsuz	%67(24/36)
		Siroz	%67 (4/6)
Tedavi görmüş ve HIV ile ko- enfekte (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 hafta	Genel ^a	%92 (12/13)
		Sirozsuz ^a	%100(8/8)
		Sirotik ^a	%80 (4/5)
Tedavi görmemiş (ELECTRON ^b ve PROTON ^b) Tedavi görmüş (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hafta SOF+PEG+RBV 12 hafta	Genel ^c	%97 (38/39)
		Genel	%83 (20/24)
		Sirozsuz	%83 (10/12)
		Siroz	%83 (10/12)

n = KVY12 yanıtı veren hasta sayısı; N = grup başına toplam hasta sayısı

a. Bunlar ön verilerdir.

b. Bunlar keşfedici ya da faz 2 çalışmalarıdır. Sayılar küçük olduğu ve KVY oranları hasta seçiminden etkilenebileceği için, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. ELECTRON çalışmasında (N=11), peginterferon alfa süresi, sofosbuvir+ribavirin ile kombinasyon halinde 4-12 hafta arasında değişmiştir.

c. Bu iki çalışmada sadece sirotik olmayan hastalar kullanılmıştır.

Tablo 23: Rejime ve süreye göre sonuçlar, HCV genotip 4, 5 ve 6 enfeksiyonunda çalışmalar arası karşılaştırma

Hasta Popülasyonu (Çalışma numarası/adı)	Rejim/Süre	Alt grup	KVY12 aralığı % (n/N)
Tedavi görmemiş (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 hafta	Genel	%97 (34/35)
		Sirozsuz	%100 (33/33)
		Siroz	%50 (1/2)

n = KVY12 yanıtı veren hasta sayısı; N = grup başına toplam hasta sayısı

Pediyatrik popülasyon

12 yaşından 18 yaşına kadar olan HCV-enfekte hastalarda sofosbuvirin etkililiği, genotip 3 (n=37) veya genotip 2 (n=13) kronik HCV enfeksiyonu olan, çalışmaya dahil edilen 50 hastada açık etiketli Faz 2 klinik çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışmada HCV genotip 2 veya 3 enfeksiyonlu hastalar sırasıyla 12 veya 24 hafta ribavirin ve sofosbuvir ile tedavi edilmiştir.

Tedavi edilen 50 hastanın medyan yaşı 15 (aralık: 12 ila 17); hastaların %42'si bayan; %90'ı Beyaz, %4'ü Siyah ve %2'si Asyalı; %4'ü Hispanik/Latin; ortalama vücut kitle indeksi 22 kg/m² (aralık: 16 ila 21 kg/m²)'dir; %18'i tedavi deneyimli; % 66'sının başlangıç HCV RNA düzeyi 800,000 IU/mL'ye eşit veya üzerindedir; hastaların %74'ü IL28B CC harici aleli (CT veya TT); ve hiçbir hastanın bilinen sirozu yoktur. Hastaların büyük çoğunluğu (%69) dikey geçişle enfekte olmuştur.

Genotip 2 hastalarda KVV12 oranı %100 (13/13) ve genotip 3 hastalarda %97 (36/37)'dir. Hiçbir hasta tedavi sırasında virolojik başarısızlık veya nüks deneyimlememiştir. Genotip 3 HCV enfeksiyonu olan bir hasta, KVV4 elde etmiş ancak KVV12 görüşmesine gelmememiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sofosbuvir, yaygın şekilde metabolize olan bir nükleotid ön ilaçtır. Aktif metabolit, hepatositlerde oluşur ve plazmada gözlenmez. Baskın (>%90) metabolit olan GS 331007 inaktiftir. Aktif metabolitin oluşumuna giden sıralı ve paralel yollarda oluşur.

Emilim:

Sofosbuvirin ve dolaşımdaki baskın metaboliti GS-331007'nin farmakokinetik özellikleri sağlıklı yetişkin gönüllülerde ve kronik hepatit C'li hastalarda değerlendirilmiştir. Oral uygulamanın ardından sofosbuvir hızla absorbe edilmiş ve doz düzeyinden bağımsız olarak pik plazma konsantrasyonu doz sonrası yaklaşık 0,5 - 2. saatte gözlenmiştir. GS-331007'nin pik plazma konsantrasyonu doz sonrası 2 ila 4. saatte gözlenmiştir. HCV genotip 1 ila 6 enfeksiyonlu hastalarda (n = 986) popülasyon farmakokinetik analizine göre, sofosbuvir ve GS-331007 için kararlı durum EAA₀₋₂₄ değeri sırasıyla 1010 ng•sa/mL ve 7200 ng•sa/mL çıkmıştır. Sağlıklı gönüllülere kıyasla (n = 284), sofosbuvir ve GS-331007 EAA₀₋₂₄ değerleri HCV enfekte hastalarda sırasıyla %57 daha yüksek ve %39 daha düşük çıkmıştır.

Gıdanın etkileri

Açlık koşullarına göre, standart bir yağ içeriği yüksek yiyecek tek bir sofosbuvir dozunun uygulanması, sofosbuvirin absorpsiyon hızını yavaşlatmıştır. Sofosbuvirin absorpsiyon derecesi yaklaşık 1,8 kat artmış, pik konsantrasyon çok az etkilenmiştir. GS-331007'nin maruziyeti yüksek yağ içerikli öğün varlığında değişmemiştir.

Dağılım:

Sofosbuvir, organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP) 1B1 ya da 1B3, ve organik katyon taşıyıcı (OCT) 1 dahil olmak üzere hepatik taşıyıcılara yönelik bir substrat değildir. Aktif tübüler sekresyona tabi olmakla birlikte, GS-331007, organik anyon taşıyıcı (OAT) 1 ya da 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP veya MATE1 dahil olmak üzere renal taşıyıcılara yönelik bir substrat değildir. Sofosbuvir ve GS 331007, ilaç taşıyıcıları olan P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ve OCT1'in inhibitörleri değildir. GS 331007; OAT1, OCT2 ve MATE1'in inhibitörü değildir.

Sofosbuvir insan plazma proteinlerine (*ex vivo veriler*) yaklaşık %85 oranında bağlanır ve bağlanma 1 mikrog/mL ila 20 mikrog/mL aralığında ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. GS-331007'nin proteine bağlanması insan plazmasında minimum düzeydedir. Sağlıklı gönüllülerde tek 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir dozundan sonra ¹⁴C-radyoaktivitesinin kan:plazma oranı yaklaşık 0,7 olmuştur.

Biyotransformasyon:

Sofosbuvir karaciğerde büyük ölçüde metabolize olarak farmakolojik olarak aktif nükleozid analog trifosfat GS-461203'ü oluşturur. Metabolik aktivasyon yolağı, insan katepsin A (CatA) veya karboksilesteraz 1 (CES1) ile katalize olan karboksil ester kısmının ardışık hidrolizini ve histidin triad nükleotid bağlayan protein 1 (HINT1) tarafından fosforamidat bölünmeyi içerir ve ardından pirimidin nükleotid biyosentez yolağı tarafından fosforilasyon oluşur. Defosforilasyon, etkili bir şekilde yeniden fosforile edilemeyen ve *in vitro* anti-HCV aktivitesi olmayan nükleozid metabolit GS-331007'nin oluşmasıyla sonuçlanır. Sofosbuvir ve GS-331007; UGT1A1 veya CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 enzimlerinin substratı veya inhibitörü değildir.

Tek 400 mg oral [¹⁴C]-sofosbuvir dozundan sonra, sofosbuvir ve GS-331007 ilaçla ilgili materyalin sistemik maruziyetinin sırasıyla yaklaşık %4 ve >%90'ını oluşturmuştur (sofosbuvir ve metabolitlerinin moleküler ağırlıkla düzeltilmiş EAA toplamı).

Eliminasyon:

Tek 400 mg oral [¹⁴C]-SOF dozunun ardından, dozun ortalama toplam geri kazanımı %92'den yüksektir, yaklaşık %80, %14 ve %2,5'i sırasıyla idrar, dışkı ve dışarı verilen havada geri kazanılmıştır. İdrarda geri kazanılan sofosbuvir dozunun çoğu (%78) GS-331007 şeklindedir, %3.5'i sofosbuvir olarak geri kazanılmıştır. Bu veriler, büyük bölümü aktif biçimde salgılanan GS-331007 için ana eliminasyon yolağının renal klerens olduğunu göstermektedir. Sofosbuvir ve GS-331007'nin medyan terminal yarı ömrü sırasıyla 0,4 ve 27 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sofosbuvir ve primer metaboliti GS-331007'nin doz doğrusallığı sağlıklı aç gönüllülerde değerlendirilmiştir. Sofosbuvir ve GS-331007'nin EAA düzeyleri 200 ila 400 mg doz aralığında yaklaşık olarak dozla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet ve ırk

Sofosbuvir ve GS-331007 için cinsiyete veya ırka bağlı klinik olarak anlamlı farmakokinetik farklılıklar tanımlanmamıştır.

Yaşlılar

HCV ile enfekte hastalarda popülasyon farmakokinetik analizi, analiz edilen yaş aralığı dahilinde (19 ila 75 yaş) yaşın sofosbuvir ve GS-331007'ye maruziyet üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Sofosbuvir klinik çalışmalarında 65 yaş ve üzeri 65 hasta yer almıştır. 65 yaş üzeri hastalarda gözlenen yanıt oranları tedavi grupları arasında genç hastalarda gözlenenle benzerdir.

Böbrek bozukluğu

Sofosbuvirin farmakokinetiği hafif (eGFR \geq 50 ve $<$ 80 mL/dak/1.73 m²), orta (eGFR \geq 30 ve $<$ 50 mL/dak/1.73 m²), şiddetli (eGFR $<$ 30 mL/dak/1.73 m²) böbrek bozukluğu olan HCV negatif hastalarda ve hemodiyaliz gerektiren SEBH olan hastalarda tek 400 mg sofosbuvir dozunun ardından araştırılmıştır. Böbrek fonksiyonu normal (eGFR $>$ 80 mL/dak/1.73 m²) olan hastalara kıyasla hafif, orta ve şiddetli böbrek bozukluğunda sofosbuvir sırasıyla EAA_{0-inf} %61, %107 ve %171, GS-331007 EAA_{0-inf} ise %55, %88 ve %451 yüksektir. SEBH olan hastalarda, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla sofosbuvir'in EAA_{0-inf} düzeyi sofosbuvir hemodiyalizden 1 saat önce uygulandığında %28 yüksek olmuştur, sofosbuvir hemodiyalizden 1 saat sonra uygulandığında ise %60 daha yüksektir. ESRD'li hastalarda GS-331007'nin EAA_{0-inf} değeri güvenilir şekilde belirlenememiştir. Ancak veriler, SOVALDI

hemodiyalizden 1 saat önce ve 1 saat sonra uygulandığında, ESRD'de normal hastalara kıyasla GS-331007'ye sırasıyla en az 10 kat ve 20 kat daha yüksek maruziyet göstermektedir.

Hemodiyaliz, dolaşımdaki baskın metabolit olan GS-331007'yi etkili şekilde ortadan kaldırabilir (%53 ekstraksiyon oranı). 4 saatlik bir hemodiyaliz seansı, uygulanan dozun yaklaşık %18'ini ortadan kaldırmıştır. Hafif veya orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. SOVALDI'nin güvenilirliği, şiddetli böbrek bozukluğu veya SEBH' olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

Karaciğer bozukluğu

Sofosbuvirin farmakokinetiği orta ila şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf B ve C) olan HCV ile enfekte hastalarda 7 günlük 400 mg sofosbuvir dozlamasının ardından incelenmiştir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla orta ve şiddetli böbrek bozukluğunda sırasıyla sofosbuvir EAA₀₋₂₄ %126 ve %143 daha yüksek bulunmuştur, GS-331007 EAA₀₋₂₄ ise %18 ve %9 daha yüksektir. HCV ile enfekte hastalarda popülasyon farmakokinetik analizi, sirozun sofosbuvir ve GS-331007'ye maruziyet üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Hafif, orta veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalar için sofosbuvir doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon

12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda sofosbuvir ve GS-331007 maruziyeti, sofosbuvir (400mg) uygulamasını takiben Faz 2/3 çalışmalarında yetişkinlerden elde edilenlere benzerdi. Sofosbuvir ve GS-221007'nin farmakokinetikleri 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda belirlenmemiştir.

Farmakodinamik/farmakokinetik korelasyonları

Hızlı virolojik yanıt açısından etkililiğin sofosbuvirin yanı sıra GS 331007'ye maruziyetle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu iki maddenin de 400 mg terapötik dozda etkililik (KVY12) için genel bir temsili belirteç olduğu kanıtlanmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde yürütülen tekrarlı doz toksikolojisi çalışmalarında, 1:1 diastereomerik karışımın yüksek dozları karaciğer (köpekler) ve kalpte (sıçanlar) advers etkilere ve gastrointestinal reaksiyonlara (köpekler) neden olmuştur. Kemirgen çalışmalarında, muhtemelen yüksek esteraz aktivitesi nedeniyle, sofosbuvire maruziyet saptanamamıştır; ancak advers dozda majör metabolit olan GS 331007'ye maruziyet, 400 mg sofosbuvir dozundaki klinik maruziyetten 29 kat (sıçanlar) ve 123 kat (köpekler) daha yüksektir. Klinik maruziyetten 9 kat (sıçanlar) ve 27 kat (köpekler) yüksek maruziyetlerde kronik toksisite çalışmalarında karaciğer veya kalp bulguları gözlenmemiştir.

Sofosbuvir, bakteriyel mutajenisite, insan periferik kan lenfositlerinin kullanıldığı kromozom aberasyon testi dahil bir dizi *in vitro* ve *in vivo* miktar tayininde ve *in vivo* fare mikronükleus miktar tayininde genotoksik bulunmamıştır.

Farelerde ve sıçanlarda karsinogenisite çalışmalarında farelerde 600 mg/kg/gün ve sıçanlarda 750 mg/kg/güne kadar dozlarda uygulanan sofosbuvirde herhangi bir karsinogenisite potansiyeli görülmemiştir. Bu çalışmalarda GS 331007'ye maruziyet, 400 mg sofosbuvir dozunda klinik maruziyetten 30 kat (fareler) ve 15 kat (sıçanlar) daha yüksektir.

Sofosbuvir sıçanlarda embriyofetal viabilitesi veya fertilitesi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir ve sıçan ve tavşan gelişim çalışmalarında teratojenik bulunmamıştır. Sıçanlarda yavruların davranışı, üremesi veya gelişimi üzerinde hiçbir advers etki rapor edilmemiştir. Tavşan çalışmalarında sofosbuvire maruziyet, beklenen klinik maruziyetten 9 kat yüksektir.

Sıçan çalışmalarında sofosbuvire maruziyet saptanamamıştır fakat majör insan metabolitine dayalı maruziyet marjları 400 mg sofosbuvir dozundaki klinik maruziyetten 8 ila 28 kat daha yüksektir.

Sofosbuvirden elde edilen materyal, gebe sıçanlarda plasentaya ve emziren sıçanlarda süte aktarılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mannitol (E421)

Mikrokristalin selüloz (E460(i))

Kroskarmelloz sodyum

Kolloidal silikon dioksit (E551)

Magnezyum stearat (E470b)

Kaplama maddesi:

Polivinil alkol (E1203)

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Sarı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

60 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

SOVALDI tablet, polipropilen çocuk emniyetli kapağı bulunan ve bir silika jel desikan ve polyester sarmalla birlikte 28 film kaplı tablet içeren yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişeler içinde tedarik edilir.

Şu ambalaj boyutları bulunmaktadır: 1 şişe 28 film kaplı tablet içeren kutular ve 84 (28'lik 3 şişe) film kaplı tablet içeren kutular. Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmemiş olabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmayan tüm tıbbi ürün veya atık maddeler “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalajlama ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri” uyarınca imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.

İçerenköy Mahallesi, Umut Sokak, No:10/12, Kat:21
And Ofis
34752 Ataşehir, İstanbul
Tel: 0216 559 03 00
Faks: 0216 504 87 39

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/117

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ