

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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 yaklaşık 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:

SOVALDI'nin yetişkinlerde ve 12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda önerilen dozu günde bir kez yemekle oral yoldan alınan 400 mg'lık bir tablettir (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 ve 12 yaş ve üzeri adölesan hastalar için birlikte uygulanması önerilen tıbbi ürün(ler) ve tedavi süresi

| Hasta popülasyonu* | Tedavi | Süre |
|--|---|---|
| Genotip 1, 4, 5 veya 6 KHC hastaları | SOVALDI + ribavirin ^c + 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 |
| Yetişkin ve 12 yaş ve üzeri adölesan genotip 2 KHC hastaları | SOVALDI + ribavirin ^{c, d} | 12 hafta ^b |
| Yetişkin genotip 3 KHC hastaları | SOVALDI + ribavirin ^c + peginterferon alfa | 12 hafta ^b |
| | SOVALDI + ribavirin ^c | 24 hafta |
| Yetişkin hastalar ve 12 yaş ve üzeri genotip 3 KHC hastaları | SOVALDI + ribavirin ^d | 24 hafta |
| Karaciğer transplantasyonu bekleyen yetişkin KHC hastaları | SOVALDI + ribavirin ^c | Karaciğer transplantasyonuna kadar ^e |

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

- Daha önce tedavi görmüş HCV genotip 1 enfeksiyon hastaları için SOVALDI, ribavirin ve peginterferon alfa kombinasyonuna dair veri yoktur (bkz. Bölüm 4.4).
- 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).
- Yetişkinler: vücut ağırlığına göre belirlenen ribavirin (< 75 kg = 1.000 mg ve ≥ 75 kg = 1.200 mg); iki bölünmüş doz halinde yemekle birlikte oral yoldan uygulanır.
- Ribavirinin 12 yaş ve üzeri adölesan hastalarda vücut ağırlığına dayalı dozlama önerileri için bkz. Tablo 3.
- Bakınız Özel hasta popülasyonları – Aşağıda karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalar.

12 yaş ve üzeri adölesan hastalar için ribavirin günlük ikiye bölünmüş doz halinde yemekle birlikte uygulandığında aşağıdaki dozlaşma önerilmektedir:

Tablo 2: HCV enfeksiyonlu 12 yaş ve üzeri adölesan hastalarda SOVALDI ile kombinasyon halinde uygulama için ribavirin dozlaşma rehberi

| 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) | 1.000 mg/gün |
| > 81 (178) | 1.200 mg/gün |

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

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 3'te, hastanın hemoglobin konsantrasyonuna ve kardiyak durumuna bağlı olarak doz modifikasyonları ve kesilmesi için kılavuzlar sunulmaktadır.

Tablo 3: 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 hemoglobin | < 10 g/dL | < 8,5 g/dL |
| Stabil kardiyak hastalık geçmişi olan hastalarda hemoglobin | 4 haftalık tedavi süresinde hemoglobinde ≥ 2 g/dL düşüş | 4 hafta boyunca düşük doz verilmesine rağmen < 12 g/dL |

Bir laboratuvar anormallığı veya klinik manifestasyon nedeniyle ribavirin verilmediyse, günlük 600 mg ile ribavirini yeniden başlatmak ve daha sonra dozu günlük 800 mg'a çıkarmak denenebilir. Ancak ribavirin başlangıçta atanan doza (günlük 1.000 mg ila 1.200 mg) arttırılması önerilmez.

12 yaş ve üzeri adölesan hastalarda 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.

Dozlamanın 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 doz alınması gerektiği bilgisi verilmelidir. Dozlamanın 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 dozu 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.

Uygulama şekli:

Film kaplı tablet, oral kullanım içindir.

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

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 yetmezliği (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] < 30 mL/dak/1,73 m²) ve son evre böbrek hastalığı (SEBH) bulunan hastalarda güvenilirlik verileri sınırlıdır. SOVALDI bu hastalarda diğer ilgili tedavi seçenekleri bulunmuyorsa, doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için SOVALDI doz ayarlaması gerekli değildir (Child-Pugh-Turcotte [CPT] A, B veya C Sınıfı) (bkz. Bölüm 5.2). Dekompansé 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 yapılan yetişkinler:

Karaciğer transplantasyonu yapılan yetişkinlerde SOVALDI, ribavirin ile kombinasyon halinde kullanıldığında 24 hafta için önerilmektedir. Yetişkinlerde, 400 mg'lık başlangıç ribavirin dozunun ikiye bölünmüş doz halinde yemekle birlikte oral yoldan uygulanması önerilir. 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, hemogloblin seviyeleri temel alınarak klinik olarak belirtildiği üzere doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki çocuklarda SOVALDI'nin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriatrik 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-pg) indükleyici olan tıbbi ürünlerle (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin ve sarı kantaron) 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 amiodaron ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hayatı tehdit edici şiddetli bradikardi ve kalp bloğu vakaları gözlemlenmiştir. Bradikardi genellikle saatler ile günler içinde ortaya çıkmış; ancak, çoğunlukla HCV tedavisine başlandıktan sonra 2 haftaya kadar olmak üzere, olayın daha uzun bir süre sonra başladığı vakalar da gözlemlenmiştir.

SOVALDI kullanan hastalarda amiodaron yalnızca, diğer alternatif anti-aritmik tedaviler tolere edilemediğinde veya kontrendike olduğunda kullanılmalıdır.

Amiodaronun eş zamanlı kullanımının gerekli görülmesi halinde, eş zamanlı uygulamanın ilk 48 saati boyunca hastaların yatarak tedavi koşullarında kardiyak izleme alınmaları önerilir; ardından, tedavinin en az ilk 2 haftası süresince olmak üzere, kalp atım hızı günlük olarak ayakta tedavi koşullarında veya kendi kendine takip yoluyla izlenmelidir.

Amiodaronun yarı ömrünün uzun olması nedeniyle, son birkaç ay içinde amiodaronu bırakmış ve SOVALDI kullanmaya başlayacak olan hastalar için de yukarıda açıklanan şekilde kardiyak izlem yapılmalıdır..

Yakın zamanda veya eş zamanlı olarak amiodaron kullanan tüm hastalar, bradikardi ve kalp bloğunun semptomları açısından uyarılmalı ve bu tip belirtileri olduğu takdirde acil tıbbi yardım almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

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.

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 eş zamanlı 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. modafinil, okskarbazepin ve rifapentin), 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 yetmezliği

SOVALDI'nin hemodiyaliz gerektiren şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR < 30 mL/dak/1,73 m²) olan ve SEBH'li hastalarda güvenilirlik verileri sınırlıdır. SOVALDI bu hastalarda diğer ilgili tedavi seçenekleri bulunmuyorsa, doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2). 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).

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 güçlü P-gp indükleyicileri olan tıbbi ürünler (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin ve sarı kantaron), 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. modafinil, okskarbazepin ve rifapentin), 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, eş zamanlı 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.

Karaciğerde metabolize olan ilaçlar üzerinde DAA tedavisinin etkisi

Karaciğerde metabolize olan ilaçların farmakokinetiği (örneğin, kalsineurin inhibitörleri gibi immünosupresif ajanlar), HCV virüsünün temizlenmesiyle bağlantılı olarak DAA tedavisi süresince karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikten etkilenebilir.

Diğer etkileşimler:

SOVALDI'nin potansiyel eş zamanlı tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı için ilaç etkileşim bilgileri, aşağıdaki Tablo 4'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 değildir.

Tablo 4: 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 (P-gp'nin indüksiyonu) | SOVALDI'nin modafinil ile birlikte uygulanmasının sofosbuvir konsantrasyonunu düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisini azaltması beklenmektedir. Bu tür birlikte uygulama önerilmez. |
| ANTİARİTMİKLER | | |
| Amiodaron | AMIODARON VE SOFOSBUVİR KONSANTRASYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ BİLİNMEMEKTEDİR. | Amiodaronun sofosbuvir içeren bir rejimle birlikte uygulanması ciddi semptomatik bradikardi ile sonuçlanabilir. 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 | | |
| Fenobarbital Fenitoin | Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (P-gp'nin indüksiyonu) | SOVALDI, fenobarbital ve fenitoin ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). |
| Karbamazepin | <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{maks} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{maks} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C _{min} (NA) (P-gp'nin indüksiyonu) | SOVALDI, karbamazepin ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). |
| Okskarbazepin | Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (P-gp'nin indüksiyonu) | SOVALDI'nin okskarbazepin ile birlikte uygulanmasının sofosbuvir konsantrasyonunu düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisini azaltması beklenmektedir. Bu tür birlikte uygulama önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). |
| ANTİMİKROBİYELER | | |

| 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 |
|---|---|--|
| 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) (P-gp'nin indüksiyonu) | SOVALDI, rifampisin ile birlikte kontraendikedir (bkz. Bölüm 4.3). |
| Rifabutin | Sofosbuvir ↓ C _{maks} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,3, 0,91) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{maks} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C _{min} (NA) (P-gp'nin indüksiyonu) | Rifabutin ile birlikte kullanıldığında SOVALDI için doz ayarlaması gerekmez. |
| Rifapentin | Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (P-gp'nin indüksiyonu) | SOVALDI'nin rifapentin ile birlikte uygulanmasının sofosbuvir konsantrasyonunu düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisini azaltması beklenmektedir. Bu tür birlikte uygulama önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). |
| <i>BİTKİSEL TAKVİYELER</i> | | |
| Sarı kantaron | Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (P-gp'nin indüksiyonu) | SOVALDI, sarı kantaron ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). |
| <i>HCV ANTİVİRAL AJANLARI: HCV PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ</i> | | |
| 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 |
|---|--|---|
| <i>NARKOTİK ANALJEZİKLER</i> | | |
| 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 eş zamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya metadon için doz ayarlaması gerekli değildir. |
| <i>İMMÜNOSÜPRESANLAR</i> | | |
| Siklosporin ^c (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> | Birlikte uygulamasının başlangıcında sofosbuvir veya siklosporin için doz ayarlaması gerekli değildir. Daha sonra yakından izleme ve muhtemelen siklosporin için doz ayarlaması gerekebilir. |
| 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> | Birlikte uygulamasının başlangıcında sofosbuvir ile takrolimus eş zamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya takrolimus için doz ayarlaması gerekli değildir. Daha sonra yakından izleme ve muhtemelen takrolimus için doz ayarlaması gerekebilir. |
| <i>HIV ANTİVİRAL AJANLARI: REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ</i> | | |

| 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 |
|---|--|---|
| Efavirenz ^f (Günde bir kez 600 mg) ^d | <p><i>Efavirenz</i></p> <p>↔ 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></p> <p>↓ C_{maks} 0,81 (0,60 – 1,10) ↔ EAA 0,94 (0,76 – 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ C_{maks} 0,77 (0,70 – 0,84) ↔ EAA 0,84 (0,76 – 0,92) C_{min} (NA)</p> | Sofosbuvir ile efavirenz eş zamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya efavirenz için doz ayarlaması gerekli değildir. |
| Emtrisitabin ^f (Günde bir kez 200 mg) ^d | <p><i>Emtrisitabin</i></p> <p>↔ 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></p> <p>↓ C_{maks} 0,81 (0,60 – 1,10) ↔ EAA 0,94 (0,76 – 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ C_{maks} 0,77 (0,70 – 0,84) ↔ EAA 0,84 (0,76 – 0,92) C_{min} (NA)</p> | Sofosbuvir ile emtrisitabin eş zamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya emtrisitabin için doz ayarlaması gerekli değildir. |
| Tenofovir disoproksil ^f (Günde bir kez 245 mg) ^d | <p><i>Tenofovir</i></p> <p>↑ 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></p> <p>↓ C_{maks} 0,81 (0,60 – 1,10) ↔ EAA 0,94 (0,76 – 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ C_{maks} 0,77 (0,70 – 0,84) ↔ EAA 0,84 (0,76 – 0,92) C_{min} (NA)</p> | Sofosbuvir ile tenofovir disoproksil eş zamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya tenofovir disoproksil 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 |
|--|---|---|
| Rilpivirin ^f (günde bir kez 25 mg) | <p><i>Rilpivirin</i></p> <p>↔ 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></p> <p>↑ C_{maks} 1,21 (0,90 – 1,62) ↔ EAA 1,09 (0,94 – 1,27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{maks} 1,06 (0,99 – 1,14) ↔ EAA 1,01 (0,97 – 1,04) C_{min} (NA)</p> | Sofosbuvir ile rilpivirin eş zamanlı 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></p> <p>↔ 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></p> <p>↑ C_{maks} 1,45 (1,10 – 1,92) ↑ EAA 1,34 (1,12 – 1,59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{maks} 0,97 (0,90 – 1,05) ↔ EAA 1,24 (1,18 – 1,30) C_{min} (NA)</p> | Sofosbuvir ile darunavir eş zamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya darunavir (ritonavir takviyeli) için doz ayarlaması gerekli değildir. |
| 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 eş zamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya raltegravir için doz ayarlaması gerekli değildir. |
| ORAL KONTRASEPTİFLER | | |

| 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 |
|------------------------------------|--|--|
| Norgestimat/etinil estradiol | <p><i>Norgestromin</i> ↔ C_{maks} 1,06 (0,93 – 1,22) ↔ EAA 1,05 (0,92 – 1,20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{maks} 1,18 (0,99 – 1,41) ↔ EAA 1,19 (0,98 – 1,44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Etinil estradiol</i> ↔ C_{maks} 1,14 (0,96 – 1,36) ↔ EAA 1,08 (0,93 – 1,25) C_{min} (NA)</p> | Sofosbuvir ile norgestimat/etinil estradiol eş zamanlı kullanıldığında norgestimat/ etinil estradiol için doz ayarlaması gerekli değildir. |

NA = yok/uygulanamaz

- 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
- Tüm etkileşim çalışmaları sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilmiştir
- Karşılaştırma, geçmiş kontrole dayanmaktadır
- Atripla olarak uygulanır
- Biyoeşdeğerlik sınırı % 80-% 125
- Eşdeğerlik sınırı % 70-% 143

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarda ilaç etkileşimlerine ilişkin ek bilgi 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

Sofosbuvirin gebelerde kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı miktarda (300'den az gebelik sonucu) veri vardır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. 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).

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 5). 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 5: 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 |
|---|---|---|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: | | |
| Yaygın | nazofarenjit | |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları: | | |
| Çok yaygın | hemoglobinde düşüş | anemi, nötropeni, lenfosit sayımında düşüş, trombosit sayımında düşüş |
| Yaygın | anemi | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları: | | |
| Çok yaygın | | iştahta azalma |
| Yaygın | | kilo kaybı |
| Psikiyatrik hastalıklar: | | |
| Çok yaygın | uykusuzluk | uykusuzluk |
| Yaygın | depresyon | depresyon, anksiyete, ajitasyon |
| Sinir sistemi hastalıkları: | | |
| Çok yaygın | baş ağrısı | baş dönmesi, baş ağrısı |
| Yaygın | dikkat bozukluğu | migren, bellek zayıflığı, dikkat bozukluğu |
| Göz hastalıkları: | | |
| Yaygın | | bulanık görme |
| Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar: | | |
| Çok yaygın | | dispne, öksürük |
| Yaygın | dispne, efor dispnesi, öksürük | efor dispnesi |
| Gastrointestinal hastalıklar: | | |
| Çok yaygın | bulantı | ishal, bulantı, kusma |
| Yaygın | karında rahatsızlık, kabızlık, dispepsi | kabızlık, ağız kuruluğu, gastroözofageal reflü |
| Hepatobilyer hastalıklar: | | |
| Çok yaygın | kan bilirubininde artış | kan bilirubininde artış |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları: | | |
| Çok yaygın | | döküntü, pruritus |
| Yaygın | alopesi, kuru cilt, pruritus | alopesi, kuru cilt |
| Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları: | | |
| Çok yaygın | | artralji, miyalji |
| Yaygın | artralji, sırt ağrısı, kas spazmları, miyalji | sırt ağrısı, kas spazmları |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: | | |
| 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).

Deri Hastalıkları

Sıklık bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

HIV/HCV koenfeksiyonu

HCV/HIV koenfeksiyonlu yetişkin hastalarda sofosbuvir ve ribavirinin güvenlilik 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 güvenlilik profili, Faz 3 klinik çalışmalarda sofosbuvir ve ribavirin ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenenle benzer niteliktedir (bkz. Bölüm 5.1).

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Ledipasvir ile sabit doz kombinasyonunda sofosbuvir, açık etiketli bir çalışmada şiddetli böbrek yetmezliği ve genotip 1 KHC'li 18 hastaya 12 hafta uygulanmıştır (Çalışma 0154). Ledipasvir veya velpatasvir ile sabit doz kombinasyonunda sofosbuvirin güvenliliği diyaliz gerektiren SEBH'li 154 hastada çalışılmıştır (Çalışma 4062 ve Çalışma 4063). Bu durumda, sofosbuvir metaboliti GS-331007 maruziyeti, klinik öncesi çalışmalarda gözlemlenen advers reaksiyonların düzeyini geçmiş, 20 kat artmıştır. Bu sınırlı klinik güvenlilik veri serisinde, yan etki oranı ve ölümler, SEBH hastalarında beklenilenden açıkça daha fazla yükselmemiştir.

Karaciğer transplantasyonu yapılan yetişkinler

Kronik hepatit C olan karaciğer transplantasyonu yapılan yetişkinlerde sofosbuvir ve ribavirinin güvenlilik 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

SOVALDI'nin 12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda güvenliliği ve etkililiği, açık etiketli bir Faz 2 klinik çalışmasında 12 hafta (genotip 2 hastalar) SOVALDI ve ribavirin ve 24 hafta süreyle (genotip 3 hastaları) SOVALDI ile tedavi edilen 52 hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Gözlenen advers reaksiyonlar, yetişkinlerin yer aldığı SOVALDI ve ribavirin klinik çalışmalarında gözlenenler ile tutarlı bulunmuştur (bakınız Tablo 5).

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 (TÜFAM)'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 1.200 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 kaldıracaktır (% 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, direkt etkili antiviral, Hepatit C (HCV) enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antiviraller

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 mutajenezini, 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 ekspres 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 eşiği % 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 çalışmalardaki 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 1.568 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 1.000-1.200 mg şeklinde uygulanmış ve peginterferon alfa 2a

dozu, uygun olan hallerde, haftada 180 microgram 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 (KVY) ve tedavi sona erdikten 12 hafta sonra LLOQ'nin altında HCV RNA olarak tanımlanmıştır (KVY12).

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 6'da, sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin tedavi grubu için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 6: NEUTRINO çalışmasındaki yanıt oranları

| | SOF+PEG+RBV 12 hafta (n = 327) |
|---|--------------------------------------|
| Genel KVY12 | % 91 (296/327) |
| KVY12 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, KVY12 elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan hastaları (örn. takip edilemeyen) içerir.

Seçili alt gruplar için yanıt oranları Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7: NEUTRINO'da seçili alt gruplar için KVY12 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) |

KVY12 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 ($< 6 \log_{10}$ IU/mL'ye karşı $\geq 6 \log_{10}$ 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 Hispanik veya Latin'dir; ortalama vücut kitle endeksi 28 kg/m^2 'dir (aralık: 17 ila 52 kg/m^2); % 57'sinin başlangıç HCV RNA düzeyleri $6 \log_{10}$ IU/mL'nin üzerindedir; % 20'sinde siroz, % 72'sinde HCV genotip 3 vardır. Tablo 8'da, sofosbuvir + ribavirin ve peginterferon alfa + ribavirin tedavi grupları için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 8: 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) ve çalışma önceden tanımlanan noninferiorite kriterini karşılamıştır.

Başlangıçta sirozu olan hastalar için yanıt oranları Tablo 9'da HCV genotipine göre belirtilmiştir.

Tablo 9: 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 Hispanik 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 10'de sofosbuvir + ribavirin ve plasebo tedavi grupları için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 10: 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 11'de siroz ve interferon sınıflandırması için genotipe göre alt grup analizi sunulmaktadır.

Tablo 11: 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 12'de, 12 ve 16 haftalık sofosbuvir + ribavirin tedavi grupları için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 12: 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 13'de, siroz için genotipe ve önceki HCV tedavisine verilen yanıtta göre alt grup analizi sunulmaktadır.

Tablo 13: 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 ribavirin 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 değişikliğinin 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 14'te 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 14: 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 görülmeyen 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 15'te siroz genotipine ve önceki HCV tedavisine yanıtı göre alt grup analizi sunulmaktadır.

Tablo 15: 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 almıyorlardır 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 16'da genotipe ve daha önceki HCV tedavisine maruziyete göre yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 16: 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 tanımı, KVV12 elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan hastaları (örn. takip edilemeyen) içerir.

Tablo 17'de siroz için genotipe göre alt grup analizi sunulmaktadır.

Tablo 17: 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 güvenliliği 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 18'de açıklanmaktadır. Transplantasyon öncesi viral süpresyonun süresi, transplantasyon sırasında HCV RNA < LLOQ olanlarda pTVR için en önemli gösterge faktörüdür.

Tablo 18: 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 güvenliliğinin değerlendirilmesinde açık uçlu klinik çalışmada çalışılmıştır.

Uygun hastalar ≥ 18 yaş ve görüntüleme 6-150 ay önce karaciğer transplantasyonu geçirmiştir. Hastalar görüntüleme 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 1.000 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 19 - 22), klinisyenlerin her hasta için en iyi rejimi belirlemesine yardımcı olmak için dozlamaya ilişkin Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarının verileri sunulmaktadır.

Tablo 19: Rejime ve süreye göre sonuçlar, HCV genotip 1 enfeksiyonunda çalışmalar arası karşılaştırma.

| Hasta Popülasyonu (Çalışma numarası/adı) | Rejim/Süre | Alt Grup | KVY12 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 = KVY12 yanıtı olan hasta sayısı; N = grup başına toplam hasta sayısı.

a. Daha önce tedavi görmüş HCV genotip 1 enfeksiyon hastaları için, sofosbuvir, 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 çalışmalarıdır. Sayılar küçük olduğu ve KVY oranları hasta seçiminden etkilenebileceği için, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

c. Her iki çalışmanın özet verileri.

Tablo 20: 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 çalışmalardır. 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 21: 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) | SOF+PEG+RBV 12 hafta | Genel ^c | % 97 (38/39) |
| | | Genel | % 83 (20/24) |
| Tedavi görmüş (LONESTAR-2 ^b) | SOF+PEG+RBV 12 hafta | 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 çalışmalardır. 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 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

Böbrek yetmezliği bulunan hastalar

Çalışma 0154, diyaliz gerektirmeyen ciddi böbrek yetmezliği olan genotip 1 veya 3 HCV ile enfekte olan 20 hastada ribavirin ile kombinasyon halinde 24 haftalık sofosbuvir tedavisinin güvenilirliğini ve etkililiğini değerlendiren açık etiketli bir klinik çalışmadır. Ribavirin ile kombinasyon halinde sofosbuvir 200 mg veya 400 mg ile tedavinin ardından SEBH'li hastalarda KVV12 oranı sırasıyla % 40 ve % 60 olmuştur. Diyaliz gerektirmeyen ciddi böbrek yetmezliği olan genotip 1 HCV ile enfekte 18 hastada 12 haftalık ledipasvir/sofosbuvir tedavisinin güvenilirliği ve etkililiği Çalışma 0154'te araştırılmıştır. Başlangıçta iki hastada siroz vardır ve ortalama eGFR 24,9 mL/dakikadır (aralık: 9,0-39,6). Ledipasvir/sofosbuvir ile tedavi edilen hastaların % 100'ünde (18/18) KVV12 elde edilmiştir.

Çalışma 4063, HCV enfeksiyonu olan ve diyaliz gerektiren SEBH'li 95 hastada sofosbuvir ve ledipasvirin bir sabit dozlu kombinasyonunu değerlendiren açık etiketli bir çalışmadır. Ledipasvir/sofosbuvir tedavi gruplarının 8, 12 ve 24 haftalık KVV oranları sırasıyla % 93 (42/45), % 100 (31/31) ve % 79 (15/19) idi. KVV12 elde edemeyen 7 hastanın hiçbirinde virolojik başarısızlık veya nüks görülmemiştir.

Çalışma 4062, HCV ile enfekte ve diyaliz gerektiren SEBH'li 59 hastada sofosbuvir ve velpatasvirin bir sabit dozlu kombinasyonunu açık etiketli bir çalışmadır. SVR oranı % 95 (56/59) olmuştur; KVV12'ye ulaşamamış olan üç hastanın biri velpatasvir tedavisi ile sofosbuviri tamamlamış ve nüks yaşamıştır.

Pediyatrik popülasyon

12 yaş ve üzeri HCV-enfekte hastalarda sofosbuvirin etkililiği, genotip 2 (n=13) veya genotip 3 (n=39) kronik HCV enfeksiyonu olan, çalışmaya dahil edilen 52 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 52 hastanın medyan yaşı 15 (aralık: 12 ila 17); hastaların % 40'ı kadın; % 90'ı beyaz, % 4'ü siyah ve % 2'si Asyalı; % 4 'ü Hispanik/Latin; ortalama vücut ağırlığının 60,4 kg (aralık: 29,6 ila 75,6 kg) olduğu kaydedilmiştir; % 17'si tedavi deneyimli; % 65'inin başlangıç HCV RNA düzeyi 800.000 IU/mL'ye eşit veya üzerinde olduğu ve hiçbir hastada bilinen siroz olmadığı görülmüştür. Hastaların büyük çoğunluğu (% 69) dikey geçişle enfekte olmuştur.

Genotip 2 hastalarda KVV12 oranı genel olarak % 98 (% 100 [13/13]) ve genotip 3 hastalarda % 97 (38/39)'dir. Hiçbir hasta tedavi sırasında virolojik başarısızlık veya nüks deneyimlememiş; genotip 3 HCV enfeksiyonu olan bir hasta, KVV4 elde etmiş ancak KVV12 vizitine gelmemiştir.

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 klirens 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 yetmezliği

Sofosbuvir ve GS-331007 maruziyetleri üzerinde, normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde karşılaştırıldığında böbrek yetmezliğinin (BY) değişken derecelerinin etkisinin özeti aşağıdaki metinde tanımlandığı gibi, Tablo 23'te sunulmaktadır.

Tablo 23: Sofosbuvir ve GS-331007 maruziyeti üzerinde (AUC) Normal Böbrek Fonksiyonlu Gönüllülere kıyasla Böbrek Yetmezliğinin Değişik Derecelerinin Etkisi

| | HCV-Negatif Gönüllüler | | | | HCV Enfekte Gönüllüler | | |
|------------|--|---|--|-------------------------|------------------------|---|-------------------------|
| | Hafif derece BY (eGFR \geq 50 ve < 80 mL/dak/1,73 m ²) | Orta derece BY (eGFR \geq 30 ve < 50 mL/dak/1,73 m ²) | Şiddetli derece BY (eGFR < 30 mL/dak/1,73 m ²) | Diyaliz Gerektiren SEBH | | Şiddetli BY (eGFR < 30 mL/dak/1,73 m ²) | Diyaliz Gerektiren SEBH |
| Sofosbuvir | 1,6 kat↑ | 2,1 kat↑ | 2,7 kat↑ | 1,3 kat↑ | 1,6 kat↑ | ~2 kat↑ | 1,9 kat↑ |
| GS-331007 | 1,6 kat↑ | 1,9 kat↑ | 5,5 kat↑ | \geq 10 kat↑ | \geq 20 kat↑ | ~7 kat↑ | 21 kat↑ |

Sofosbuvirin farmakokinetiği böbrek fonksiyonu normal olan (eGFR > 80 mL/dak/1.73 m²) yetişkin hastalara göre 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 yetmezliği olan HCV negatif yetişkin hastalarda ve hemodiyaliz gerektiren SEBH olan hastalarda tek 400 mg sofosbuvir dozunun ardından araştırılmıştır. GS- 331007, yaklaşık % 53'lük bir ekstraksiyon katsayısıyla hemodiyalizle etkili şekilde uzaklaştırılmıştır. 400 mg'lık tek bir sofosbuvir dozu sonrasında 4 saatlik bir hemodiyalizle uygulanan sofosbuvir dozunun % 18'i uzaklaştırılmıştır.

24 hafta ribavirin ile birlikte 200 mg sofosbuvir (n=10) veya ribavirin ile birlikte 400 mg sofosbuvir (n=10) veya 12 hafta 90/400 mg ledipasvir/sofosbuvir (n=18) ile tedavi edilen şiddetli böbrek yetmezliği bulunan HCV enfekte yetişkin hastalarda, sofosbuvir ve GS-331007'nin farmakokinetiği, şiddetli böbrek yetmezliği bulunan HCV negatif yetişkin hastalarda gözlenen ile tutarlıdır.

Sofosbuvir ve GS-331007'nin farmakokinetiği, 8, 12 veya 24 hafta ledipasvir/sofosbuvir ile tedavi edilen HCV ile enfekte, diyaliz gerektiren SEBH'li hastalarda (n=94) veya 12 hafta sofosbuvir/velpatasvir ile tedavi edilen yetişkin hastalarda (n = 59) araştırılmış ve ledipasvir/sofosbuvir ve sofosbuvir/velpatasvir ile yapılan Faz 2/3 çalışmalarında böbrek yetmezliği olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

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 güvenlilik 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 karsinojenisite çalışmalarında farelerde 600 mg/kg/gün ve sıçanlarda 750 mg/kg/güne kadar dozlarda uygulanan sofosbuvirde herhangi bir karsinojenisite 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 "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri" uyarınca imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.
İçerenköy Mah. Umut Sk. Quick Tower Sitesi No: 10-12 İç Kapı No: 21
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 Şubat 2014
Ruhsat yenileme tarihi: 24 Haziran 2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ