

Fiyat ve Detaylar: <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/451/sovaldi-400-mg-28-film-kapli-tablet>

ATC Kodu: <https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J05AX15>

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOVALDI 400 mg film kaplı tablet.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler):

Her film kaplı tablet 400 mg sofosbuvir içerir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 60 mg

Diğer yardımcı maddelerin tam listesi 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 BİLGİLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SOVALDI yetişkinlerde kronik hepatit C (KHC) tedavisi için diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde endikedir (bkz. bölüm 4.2, 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:

Önerilen doz günde bir kez yemekle veya aç karnına 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 ya da aç karnına alınabilir (bkz. bölüm 5.2).

Hastalara dozlamadan sonraki 2 saat içinde kusma olursa ek bir tablet alınması gerektiği bilgisi verilmelidir. Kusma dozlamadan 2 saatten daha fazla süre geçtikten sonra 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. Kusma 2 saatten sonra meydana gelirse, ek doz gerekmez.

SOFOSBUVİR, diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Ayrıca SOVALDI ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin KÜB'üne bakınız. SOVALDI kombinasyon tedavisi için önerilen doz ve tedavi süresi Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1: SOFOSBUVİR kombinasyon tedavisi için birlikte uygulanması önerilen tıbbi ürün(ler) ve tedavi süresi

Hasta popülasyonu*	Tedavi ^{a, b}	Süre
Genotip 1, 4, 5 veya 6 KHC hastaları	SOVALDI + ribavirin + peginterferon alfa	12 hafta ^{c, e}
	SOVALDI + ribavirin	24 hafta ^d
Genotip 2 KHC hastaları	SOVALDI + ribavirin	12 hafta ^e
Genotip 3 KHC hastaları	SOVALDI + ribavirin + peginterferon alfa	12 hafta ^e
	SOVALDI + ribavirin	24 hafta
Karaciğer transplantasyonu bekleyen KHC hastaları	SOVALDI + ribavirin	Karaciğer transplantasyonuna kadar ^f

* HIV ile ko-enfekte olan hastaları içerir.

a. Bkz. peginterferon alfa Kısa Ürün Bilgileri

b. Ribavirin dozu, ağırlığa dayalıdır (<75 kg = 1000 mg ve ≥ 75 kg = 1200 mg) ve yemekle birlikte iki bölünmüş doz halinde oral olarak uygulanır.

c. Daha önce tedavi görmüş Genotip 1 enfeksiyon hastaları için, SOVALDI, RBV ve PEG kombinasyonuna dair veri yoktur.

d. Bu rejim sadece PEG/RBV'ye uygun olmayan veya bunlara karşı intoleransı olan hastalar için dikkate alınmalıdır.

e. 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 (ilerlemiş fibroz/siroz, yüksek başlangıç viral konsantrasyonları, siyah ırk, IL28b CC harici genotip).

f. Bkz. Özel hasta popülasyonları – Karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalar (aşağıda).

SOVALDI monoterapisi önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.1).

Doz modifikasyonu

SOVALDI doz azaltımı önerilmemektedir.

Sofosbuvir, peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde kullanılırsa ve bir hasta peginterferon alfa ve/veya ribavirin ile ilgili olabilecek ciddi bir advers reaksiyon yaşarsa, peginterferon alfa ve/veya ribavirin dozu azaltılmalı veya kesilmelidir. Peginterferon alfa ve/veya ribavirin dozunun nasıl azaltılacağı ve/veya kesileceğiyle ilgili ek bilgi için peginterferon ve ribavirin 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 hemoglobin konsantrasyonuna ve kardiyak durumuna bağlı olarak doz modifikasyonları ve kesilmesi için kılavuzlar sunulmaktadır.

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

Laboratuvar değerleri	Aşağıdaki durumda ribavirin dozunu 600 mg/gün ^a olarak azaltın:	Aşağıdaki durumda ribavirin kullanımını kesin ^b :
Kardiyak hastalığı olmayan gönüllülerde hemoglobin	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Stabil kardiyak hastalık geçmişi olan gönüllülerde hemoglobin	4 haftalık tedavi süresinde hemoglobinde ≥ 2 g/dL düşüş	4 hafta boyunca düşük doz verilmesine rağmen < 12 g/dL

a. Ribavirinin günlük dozu, gıdayla birlikte iki bölünmüş doz halinde oral yoldan uygulanır.

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.

Dozlamının kesilmesi

SOVALDI ile kombinasyon halinde kullanılan diğer ajanlar tamamen kesilirse SOFOSBUVİR'in de kesilmesi gerekir (bkz. Bölüm 4.4).

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 diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı (SEBH) bulunan hastalarda SOVALDI'nin güvenliliği ve uygun dozu belirlenmemiştir (bkz. bölüm 5.2). Kreatinin klerensi (CrCl) < 50 ml/dak olan hastalar için ribavirin Kısa Ürün Bilgisine de bakınız.

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

Karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalar:

Hepatosellüler karsinomu olan 61 hastaya transplantasyon sonrası HCV ile yeniden enfeksiyonu önlemek için 48 haftaya kadar SOVALDI'nin ile kombinasyon halinde ribavirin uygulanmıştır (bkz. bölüm 5.1). Karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalarda SOVALDI'nin uygulamasının süresi, her bir hasta için potansiyel fayda ve risklerin değerlendirilmesiyle belirlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

< 18 yaş çocuklarda SOVALDI'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda 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 ve gebelik döneminde kontrendikedir.

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. SOFOSBUVİR 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.

Tedavi görmüş 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, PEG ve RBV ile tedavi edilmesi ve tedavi süresininin 12 haftayı geçecek ve 24 haftaya kadar gidecek şekilde potansiyel olarak uzatılması dikkate alınmalıdır.

Genotip 5 ya da 6 enfeksiyonu olan hastaların tedavisi

Genotip 5 ve 6'da SOVALDI kullanımını destekleyen klinik veriler çok sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1).

Genotip 1, 4, 5 ve 6 enfeksiyonu için interferonsuz tedavi

SOVALDI ile 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.

Diğer doğrudan etkili 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.

Potent P-gp indükleyicilerle kullanım

Bağırsakta potent P-glikoprotein (P-gp) indükleyicileri olan ilaçlar (örn. rifampisin, sarı kantaron (*Hypericum perforatum*)), sofosbuvir plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir. Rifampisin ve sarı kantaron SOFOSBUVİR ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Böbrek bozukluğu

SOVALDI'nin güvenliliği, hemodiyaliz gerektiren şiddetli böbrek bozukluğu (eGFR < 30 mL/dak/1.73 m²) olan veya SEBH'li gönüllülerde 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

HCV/HBV koenfeksiyonu olan hastalarda SOVALDI kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

SOVALDI'nin çocuklar ve 18 yaş altı adolesanlarda kullanılması, bu popülasyonda güvenilirlik ve etkililik belirlenmediğinden önerilmemektedir.

Bu ilaç her tablette 1 mmol'den az (23 mg) sodyum içermektedir; sodyum içeriği nedeniyle herhangi bir advers etki beklenmemektedir.

Bu ilaç mannitol içermektedir; hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

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 ekstraksiyona tabi olur. Karboksilesteraz 1 gibi enzimlerle ve nükleotid kinazların katalize ettiği ardışık fosforilasyon adımlarıyla katalize olan hidrolitik ön ilaç yarılaması, farmakolojik olarak etkin üridin nükleozid analog trifosfat oluşumuyla sonuçlanır. Nükleotid metabolitlerin defosforilasyonu, ilaçla ilgili materyal sistemik maruziyetinin %90'ından fazlasını oluşturan dolaşımdaki baskın metabolit olan GS-331007'ye dönüşümle sonuçlanırken, ana sofosbuvir ise ilaçla ilgili materyalin yaklaşık %4'ünü oluşturur (bkz. bölüm 5.2). GS-331007 ya karaciğerde aktivasyonun yan ürünü olarak ya da bağırsak absorpsiyonu sırasında oluşabilir. 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 ilaçlar (örn. rifampisin, sarı kantaron), sofosbuvir plazma konsantrasyonunu düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir, SOVALDI ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4). SOVALDI'nin P-gp ve/veya BCRP'yi inhibe eden ilaçlarla 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, Pgp ve BCRP'nin inhibitörleri değildir ve dolayısıyla bu taşıyıcıların substratları olan ilaçların maruziyetlerini artırmaları beklenmemektedir.

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

Diğer etkileşimler:

SOVALDI'nin potansiyel eşzamanlı ilaçlarla birlikte kullanımı için ilaç etkileşim bilgileri, aşağıdaki Tablo 3'te özetlenmiştir (geometrik en küçük kareler ortalaması (GLSM) oranının %90 güven aralığı, önceden belirlenmiş eşdeğerlik sınırları dahilinde “↔”, üzerinde “↑” veya altındadır “↓”). Bu tablo geniş kapsamlı değildir.

Tablo 3: SOVALDI ile diğ er ilaçlar arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlara göre ilaç	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.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin Fenitoin Fenobarbital Okskarbazepin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	SOVALDI'nin karbamazepin, fenitoin, fenobarbital veya okskarbazepinle birlikte uygulanmasının sofosbuvir konsantrasyonunu düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisini azaltması beklenmektedir. Bu tür birlikte uygulama önerilmez.
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifabutin Rifampisin Rifapentin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	SOVALDI'nin rifabutin veya rifapentin ile birlikte uygulanmasının sofosbuvir konsantrasyonunu düşürerek SOVALDI'nin terapötik etkisini azaltması beklenmektedir. Bu tür birlikte uygulama önerilmez. SOVALDI, potent bir intestinal P-gp indükleyicisi olan rifampin ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).
BİTKİSEL TAKVİYELER		
Sarı kantaron (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	SOVALDI, potent bir intestinal P-gp indükleyicisi olan sarı kantaron ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).
NARKOTİK ANALJEZİKLER		

Terapötik alanlara göre ilaç	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} için Ortalama Oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}	SOVALDI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Metadon ^f (Metadon idame tedavisi (30 - 130 mg/günlük))	<p>R-metadon ↔ 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>S-metadon ↔ 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>Sofosbuvir ↓ C_{maks} 0.95^c (0.68, 1.33) ↑ EAA 1.30^c (1.00, 1.69) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ 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>Siklosporin ↔ C_{maks} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ EAA 0.98 (0.85, 1.14) C_{min} (NA)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{maks} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ EAA 4.53 (3.26, 6.30) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ 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.
Takrolimus ^e (5 mg tek doz)	<p>Takrolimus ↓ C_{maks} 0.73 (0.59, 0.90) ↔ EAA 1.09 (0.84, 1.40) C_{min} (NA)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{maks} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ EAA 1.13 (0.81, 1.57) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ 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		

Terapötik alanlara göre ilaç	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>Efavirenz ↔ 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>Sofosbuvir ↓ C_{maks} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ EAA 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ 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>Emtrisitabin ↔ 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>Sofosbuvir ↓ C_{maks} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ EAA 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ 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.
Tenofovir disoproksil fumarat ^f (Günde bir kez 300 mg) ^d	<p>Tenofovir ↑ 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>Sofosbuvir ↓ C_{maks} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ EAA 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{maks} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ EAA 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile tenofovir disoproksil fumarat eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya tenofovir disoproksil fumarat için doz ayarlaması gerekli değildir.
Rilpivirin ^f (günde bir kez 25 mg)	<p>Rilpivirin ↔ 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>Sofosbuvir ↑ C_{maks} 1.21 (0.90, 1.62) ↔ EAA 1.09 (0.94, 1.27) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ 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

Terapötik alanlara göre ilaç	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri. EAA, C _{maks} , C _{min} için Ortalama Oran (%90 güven aralığı) ^{a,b}	SOVALDI ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Ritonavir takviyeli darunavir ^f (günde bir kez 800/100 mg)	<p>Darunavir</p> <p>↔ C_{maks} 0.97 (0.94, 1.01)</p> <p>↔ EAA 0.97 (0.94, 1.00)</p> <p>↔ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↑ C_{maks} 1.45 (1.10, 1.92)</p> <p>↑ EAA 1.34 (1.12, 1.59)</p> <p>C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{maks} 0.97 (0.90, 1.05)</p> <p>↔ EAA 1.24 (1.18, 1.30)</p> <p>C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile darunavir eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya efavirenz (ritonavir takviyeli) için doz ayarlaması gerekli değildir.
HIV ANTİVİRAL AJANLARI: İNTEGRAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Raltegravir ^f (günde bir kez 400 mg)	<p>Raltegravir</p> <p>↓ C_{maks} 0.57 (0.44, 0.75)</p> <p>↓ EAA 0.73 (0.59, 0.91)</p> <p>↔ C_{min} 0.95 (0.81, 1.12)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C_{maks} 0.87 (0.71, 1.08)</p> <p>↔ EAA 0.95 (0.82, 1.09)</p> <p>C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{maks} 1.09 (0.99, 1.20)</p> <p>↔ EAA 1.03 (0.97, 1.08)</p> <p>C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile raltegravir eşzamanlı kullanıldığında sofosbuvir veya raltegravir için doz ayarlaması gerekli değildir.
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Norgestimat/etinilestradiol	<p>Norgestromin</p> <p>↔ C_{maks} 1.06 (0.93, 1.22)</p> <p>↔ EAA 1.05 (0.92, 1.20)</p> <p>C_{min} (NA)</p> <p>Norgestrel</p> <p>↔ C_{maks} 1,18 (0,99, 1.41)</p> <p>↔ EAA 1,19 (0,98, 1.44)</p> <p>C_{min} (NA)</p> <p>Etinilestradiol</p> <p>↔ C_{maks} 1,14 (0,96, 1.36)</p> <p>↔ EAA 1,08 (0,93, 1.25)</p> <p>C_{min} (NA)</p>	Sofosbuvir ile norgestimat/etinilestradiol eşzamanlı kullanıldığında norgestimat/etinilestradiol 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 = 1.00
- Tüm etkileşim çalışmaları sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilmiştir
- Karşılaştırma, geçmiş kontrole dayanmaktadır
- Atripla olarak uygulanır
- Biyoeşdeğerlik sınırı %80-%125
- Biyoeşdeğerlik sınırı %70-%143

Bağırsakta potent P-gp indükleyicileri olan ilaçlar (rifampisin ve sarı kantaron), sofosbuvir plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde düşürerek terapötik etkide azalmaya neden olabilir. Bu nedenle, sofosbuvirin diğer bilinen P-gp indükleyicileriyle (örneğin, karbamazepin ve fenitoin) uygulanması önerilmez.

Sofosbuvirin telaprevir veya boseprevir ile birlikte uygulanmasına ilişkin ilaç-ilaç etkileşimi verisi yoktur. Bu tür birlikte uygulama önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda ilaç etkileşimlerine ilişkin ek bilgi konusunda veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir. O nedenle 18 yaş altı hastalara ilişkin ilaç etkileşimi konusunda veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Ribavirine maruz bırakılan tüm hayvan türlerinde önemli teratojenik ve/veya embriyosidal etkiler görülmüştür (bkz. bölüm 4.4). Ribavirin veya peginterferon alfa/ribavirin ile kombinasyon halinde SOFOSBUVİR kullanıldığında, kadın hastalarda ve erkek hastaların kadın partnerlerinde gebelikten kaçınmak için azami özen gösterilmelidir. 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

Sofosbuvir gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açabilir.

SOVALDI gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. kısım 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince (ve tedavinin ardından bir süre daha) etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Sofosbuvirin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veri mevcut değildir veya sınırlı miktarda veri (300 gebelik sonucundan daha az) bulunmaktadır.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etki göstermemektedir. Sıçanlarda ve tavşanlarda test edilen en yüksek dozlarda, insanlarda önerilen klinik dozda maruziyetin sırasıyla yaklaşık 10 katı ve 28 katı (GS-331007'ye göre) maruziyetlerde fetal gelişim üzerinde hiçbir etki gözlemlenmemiştir (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, SOFOSBUVİR emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

SOVALDI'nin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarını, 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

Güvenlilik profilinin özeti

Ribavirin ile veya peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde sofosbuvir tedavisi sırasında en sık rapor edilen advers ilaç reaksiyonları, beklenen ilaç reaksiyonlarının sıklığını veya şiddetini artırmadan, ribavirin ve peginterferon alfa tedavisinin beklenen güvenlilik profiliyle tutarlı olmuştur.

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

Advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi kalıcı olarak bırakan gönüllülerin oranını, plasebo alan gönüllülerde %1.4, 12 hafta sofosbuvir + ribavirin alan gönüllülerde %0.5, 16 hafta sofosbuvir + ribavirin alan gönüllülerde %0, 24 hafta peginterferon alfa + ribavirin alan gönüllülerde %11.1 ve 12 hafta sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin alan gönüllülerde %2.4'tür.

Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

SOVALDI peginterferon ile veya peginterferon olmadan, ağırlıklı olarak ribavirin ile kombinasyon halinde incelenmiştir. Bu bağlamda sofosbuvire özgü advers ilaç reaksiyonları tanımlanmamıştır. Ribavirinle veya peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyon halinde sofosbuvir ile ilgili olarak aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları tanımlanmıştır (Tablo 4). 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 4: 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, hemoglobinde düşüş, lenfosit sayımında düşüş, nötrofil sayımında düşüş, trombosit sayımında düşüş, lökosit 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 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		ishal, bulantı, kusma
Yaygın	karında rahatsızlık, kabızlık; dispepsi	kabızlık, ağız kuruluğu, gastroözofageal reflü
<i>Hepatobilyer 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, enjeksiyon yerinde reaksiyon, asteni

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

HIV/HCV koenfeksiyonu

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

Karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalar

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

Pediyatrik popülasyon

< 18 yaş çocuklarda SOVALDI'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri mevcut değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

İlacın ruhsatlandırılmasından sonra şüpheli advers reaksiyonların raporlanması önemlidir. Bu uygulama ilacın fayda/risk dengesinin sürekli izlenmesine olanak tanır.

4.9. Doz Aşımı ve tedavisi

Sofosbuvirin belgelenen en yüksek dozu, 59 sağlıklı gönüllüye uygulanan tek bir supratherapötik 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 kaldırabilir (%53'lük bir ekstraksiyon oranıyla). 4 saatlik hemodiyaliz seansı, uygulanan dozun %18'ini ortadan kaldırmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Doğrudan etkili antiviral; ATC kodu: henüz atanmamıştır

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

Sofosbuvir, viral replikasyon için vazgeçilmez olan HCV NS5B RNA'ya bağımlı RNA polimerazının pangenotipik bir inhibitörüdür. Sofosbuvir, intrasellüler metabolizmaya uğrayarak HCV NS5B polimerazı tarafından birleştirilebilen ve zincir sonlandırıcısı görevi gören, farmakolojik olarak aktif trifosfat üridin analogunu (GS-461203) oluşturan bir nükleotid ön ilaştır. Biyokimyasal miktar tayininde, 0.7 ila 2.6 µM aralığında %50 inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) değeriyle 1b, 2a, 3a ve 4a HCV genotipinden rekombinant NS5B'nin polimeraz aktivitesi GS-461203 (sofosbuvirin etkin metaboliti) tarafından inhibe edilmiştir. GS-461203 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 ve 2b, 5a veya 6a genotipinden NS5B'yi kodlayan kimerik 1b replikonlarına göre etkili konsantrasyon (EC₅₀) değerleri 0.014 ila 0.11 µM aralığında yer almıştır. Klinik izolatlardan NS5B dizilerini kodlayan kimerik replikonlara göre sofosbuvir ortalama ± SD EC₅₀ değeri genotip 1a için 0.068 ± 0.024 µM (n = 67), genotip 1b için 0.11 ± 0.029 µM (n = 29), genotip 2 için 0.035 ± 0.018 µM (n = 15) ve genotip 3a için 0.085 ± 0.034 µM'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.

Direnc

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

Faz 3 çalışmalarda sofosbuvir alan 991 gönüllünün havuzlanmış analizinde, 226 gönüllü virolojik başarısızlık veya çalışma ilacının erken bırakılması ve HCV RNA değerlerinin > 1000 IU/ml olması nedeniyle, direnç analizi için uygun bulunmuştur. 226 gönüllüden 225'inde başlangıç sonrası NS5B dizileri bulunurken bu gönüllülerden 221'inde derin dizileme verileri (miktar tayini eşiği %1) bulunmuştur. Bu gönüllülerden hiç birinde derin dizileme veya popülasyon dizilemesi yoluyla, sofosbuvirle ilişkili direnç substitüsyon S282T saptanmamıştır. Derin dizileme veya fenotip analizleriyle, sofosbuvire dirençle ilişkilendirilebilecek başka bir NS5B substitüsyonu tanımlanmamıştır. 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 14 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.

Başlangıç HCV polimorfizmlerinin tedavi sonucu üzerindeki etkisi

Faz 3 çalışmalardaki 1292 gönüllü 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.

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 gönüllüde 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 gönüllülerde, biri ise daha önce interferon temelli bir rejimle tedavi görmüş gönüllülerde ve biri tedavi öncesi geçmişe ya da interferon alma yetisine bakılmaksızın tüm gönüllülerde olmak üzere, genotip 2 veya 3 kronik hepatit C'li gönüllülerde ribavirin ile kombinasyon halinde yürütülmüştür. Bu çalışmalara katılan gönüllülerin 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 µg olarak belirlenmiştir. Tedavi süresi her çalışmada sabittir ve gönüllülerin 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 25 IU/mL'nin altında HCV RNA olarak tanımlanmıştır (KVV12).

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

Daha önce tedavi görmemiş gönüllüler - NEUTRINO (çalışma 110)

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

Tedavi edilen gönüllülerin (n = 327) medyan yaşı 54'tür (aralık: 19 ila 70); gönüllülerin %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 5'te, sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin tedavi grubu için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 5: NEUTRINO çalışmasındaki yanıt oranları

	SOF+PEG+RBV 12 hafta (n = 327)
Genel KVV12	%90 (295/327)
KVV12 görülmeyen gönüllülerde sonuç	
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	0/327
Nüks ^a	%9 (28/326)
Diğer ^b	%1 (4/327)

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

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

Seçili alt gruplar için yanıt oranları Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: 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	%92 (252/273)
Evet	%80 (43/54)
İrk	
Siyah	%87 (47/54)
Siyah olmayan	%91 (248/273)

KVV12 oranları, başlangıç IL28B C/C aleli [93/95 (%98)] ve non-C/C₁ (C/T veya T/T) aleli [202/232 (%87)] olan gönüllülerde benzer derecede yüksektir.

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

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

Daha önce tedavi görmemiş gönüllüler - FISSION (çalışma 1231)

FISSION, daha önce tedavi görmemiş genotip 2 veya 3 HCV enfeksiyonlu gönüllülerde 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. Gönüllüler 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 gönüllüler yaklaşık 1:3 oranında kaydedilmiştir.

Tedavi edilen gönüllülerin (n = 499) medyan yaşı 50'dir (aralık: 19 ila 77); gönüllülerin %66'sı erkektir; %87'si Beyaz, %3'ü Siyah; %14'ü Hispanik 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 7'de, sofosbuvir + ribavirin ve peginterferon alfa + ribavirin tedavi grupları için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 7: FISSION çalışmasındaki yanıt oranları

	SOF+RBV 12 hafta (n = 253)^a	PEG+RBV 24 hafta (n = 243)^a
Genel KVV12	%67 (170/253)	%67 (162/243)
Genotip 2	%97 (68/70)	%78 (52/67)
Genotip 3	%56 (102/183)	%63 (110/176)
KVV12 görülmeyen gönüllülerde sonuç		
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	< %1 (1/253)	%7 (18/243)
Nüks ^b	%30 (74/249)	%21 (46/217)
Diğer ^c	%3 (8/253)	%7 (17/243)

a. Üç gönüllü, NS5B dizileme miktar tayini ile HCV genotip 1 olarak sınıflandırıldıkları için etkinlik analizine dahil edilmemiştir.

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

c. Diğer tanımı, KVV12 elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan gönüllüleri (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 gönüllüler için yanıt oranları Tablo 8'de HCV genotipine göre belirtilmiştir.

Tablo 8: FISSION çalışmasında siroz ve genotipe göre KVV12 oranları

	Genotip 2		Genotip 3	
	SOF+RBV 12 hafta (n = 70)	PEG+RBV 24 hafta (n = 67)	SOF+RBV 12 hafta (n = 183)	PEG+RBV 24 hafta (n = 176)
Siroz				
Yok	%98 (58/59)	%81 (44/54)	%61 (89/145)	%71 (99/139)
Var	%91 (10/11)	%62 (8/13)	%34 (13/38)	%30 (11/37)

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 gönüllülerde plaseboya (n = 71) kıyasla sofosbuvir ve ribavirin ile 12 haftalık tedavinin (n = 207) değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Gönüllüler 3:1 oranında randomize edilmiş ve siroza göre (varlığı veya yokluğu) tabakalandırılmıştır.

Tedavi edilen gönüllülerin (n = 278) medyan yaşı 54'tür (aralık: 21 ila 75); gönüllülerin %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 gönüllülerin oranı, sırasıyla %9, %44, ve %47'dir. Gönüllülerin çoğu daha önce HCV tedavisi görmemiştir (%81.3). Tablo 9'da sofosbuvir + ribavirin ve plasebo tedavi grupları için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 9: POSITRON çalışmasındaki yanıt oranları

	SOF+RBV 12 hafta (n = 207)	Plasebo 12 hafta (n = 71)
Genel KVY12	%78 (161/207)	0/71
Genotip 2	%93 (101/109)	0/34
Genotip 3	%61 (60/98)	0/37
KVY12 görülmeyen gönüllülerde 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 gönüllülerin sayısıdır.

b. Diğer tanımı, KVY12 elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan gönüllüleri (örn. takip edilemeyen) içerir.

Sofosbuvir + ribavirin tedavi grubundaki KVY12 oranı plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0.001).

Tablo 10'da siroz ve interferon sınıflandırması için genotipe göre alt grup analizi sunulmaktadır.

Tablo 10: POSITRON'da seçili alt gruplar için KVY12 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 KVY elde edemeyen gönüllülerde (nüks yaşayanlar ve yanıt vermeyenler) sofosbuvir ve ribavirin ile 12 veya 16 haftalık tedavinin değerlendirildiği randomize, çift kör bir çalışmadır. Gönüllüler 1:1 oranında randomize edilmiş ve siroza (varlığı veya yokluğu) ve HCV genotipine (2 veya 3) göre tabakalandırılmıştır.

Tedavi edilen gönüllülerin (n = 201) medyan yaşı 56'dır (aralık: 24 ila 70); gönüllülerin %70'i erkektir; %87'si Beyaz, %3'ü Siyah; %9'u Hispanik veya Latin'dir; ortalama vücut kitle endeksi 29 kg/m²dir (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 11'de, 12 ve 16 haftalık sofosbuvir + ribavirin tedavi grupları için yanıt oranları sunulmaktadır.

Tablo 11: FUSION çalışmasındaki yanıt oranları

	SOF+RBV 12 hafta (n = 100)^a	SOF+RBV 16 hafta (n = 95)^a
Genel KVY12	%50 (50/100)	%73 (69/95)
Genotip 2	%86 (31/36)	%94 (30/32)
Genotip 3	%30 (19/64)	%62 (39/63)
KVY12 görülmeyen gönüllülerde sonuç		
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	0/100	0/95
Nüks ^b	%47 (47/100)	%27 (26/95)
Diğer ^c	%3 (3/100)	0/95

a. Altı gönüllü, NS5B dizileme miktar tayini ile HCV genotip 1 olarak sınıflandırıldıkları için etkinlik analizine dahil edilmemiştir.

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

c. Diğer tanımı, KVY12 elde edemeyen ve virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamayan gönüllüleri (örn. takip edilemeyen) içerir.

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

Tablo 12: FUSION çalışmasında genotipe göre seçili alt gruplar için KVV12 oranları

	Genotip 2		Genotip 3	
	SOF+RBV 12 hafta (n = 36)	SOF+RBV 16 hafta (n = 32)	SOF+RBV 12 hafta (n = 64)	SOF+RBV 16 hafta (n = 63)
Siroz				
Yok	%96 (25/26)	%100 (23/23)	%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	%92 (24/26)	%96 (23/24)	%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, Avrupa’da yürütülen ve daha önce tedavi görmemiş gönüllülerde ya da kompanse sirozlu hastalar dahil olmak üzere daha önceki interferona dayalı tedavide KVV elde etmemiş gönüllülerde genotip 2 ya da 3 HCV enfeksiyonunun tedavisi için ağırlığa dayalı ribavirin ile kombinasyon halinde sofosbuviri değerlendiren bir Faz 3 çalışmasıdır. Sofosbuvir ve RBV, genotip 2 hastalarına 12 hafta ve genotip 3 hastalarına 12 ya da 24 hafta uygulanmıştır. Bir plasebo karşılaştırmalı kolu (12 hafta) da çalışmaya dahil edilmiştir.

Tedavi edilen gönüllülerin (n = 419) medyan yaşı 51’dir (aralık: 19 ila 74); gönüllülerin %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 13’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 13: 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	%93 (68/73)	%27 (3/11)	%84 (210/250)
KVV görülmeyen gönüllülerde 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 gönüllülerin sayısıdır.

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

Tablo 14'te siroz genotipine ve önceki HCV tedavisine yanıtı göre alt grup analizi sunulmaktadır.

Tablo 14: 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 koenfekte hastalar

Sofosbuvir, HIV-1 ile koenfekte genotip 2 veya 3 kronik hepatit C'li gönüllülerde sofosbuvir ve ribavirin ile 12 haftalık tedavinin güvenliliğinin ve etkililiğinin değerlendirildiği açık etiketli bir klinik çalışmada incelenmiştir. Genotip 2 ve 3 gönüllüleri, daha önce tedavi görmemiş kişiler ve daha önce tedavi görmüş kişilerden oluşmakta, genotip 1 gönüllüleri ise bu tedaviden önce tedavi görmemiş kişilerden oluşmaktadır. Gönüllüler genotipe ve önceki tedavi geçmişine göre, 12 veya 24 hafta boyunca günde 400 mg sofosbuvir ve vücut ağırlığına göre ribavirin (< 75 kg ağırlığındaki gönüllüler için 1000 mg veya ≥ 75 kg ağırlığındaki gönüllüler için 1200 mg) almıştır. Gönüllüler CD4 + hücre sayımı > 500 hücre/mm³ ile antiretroviral tedavi almamış olanlar veya CD4+ hücre sayımı > 200 hücre/mm³ ile HIV-1 için virolojik süpresyona ulaşmış olanlardır. Tedavi sonrası 12 haftalık ön etkililik verileri 210 gönüllü için mevcuttur. 210 gönüllüden 96'sında genotip 2 veya 3 enfeksiyonu ve 114'ünde genotip 1 enfeksiyonu vardır.

12 hafta tedavi edilen daha önce tedavi görmemiş genotip 2 enfeksiyonlu 26 gönüllüde, KVV12 oranı %89 çıkmıştır ve bunlardan hiçbirinde nüks olmamıştır. Bu koldaki bir gönüllüde, ribavirin kullanımının ve araştırmacı raporunun bir ikamesi olan plazma sofosbuvir düzeyleriyle değerlendirildiği üzere, muhtemelen çalışma ilacı uyumsuzluğundan kaynaklanan virolojik kırılma olmuştur. Daha önce tedavi görmemiş genotip 3 enfeksiyonlu 42 gönüllü arasında, KVV12 oranı %67 çıkmıştır ve tedavi sırasında virolojik başarısızlık hiç görülmemiştir. Bu gönüllülerden on ikisinde nüks olmuştur.

24 hafta tedavi edilen ve daha önce tedavi görmüş olan genotip 2 enfeksiyonlu 15 gönüllüde, KVV12 oranı %93 çıkmıştır. 24 hafta tedavi edilen ve daha önce tedavi görmüş olan genotip 3 enfeksiyonlu 13 gönüllüde, KVV12 oranı %92 çıkmıştır.

24 hafta tedavi edilen ve daha önce tedavi görmemiş olan genotip 1 enfeksiyonlu 114 gönüllüde, KVV12 oranı %76 çıkmıştır. Bu koldaki bir gönüllüde, ribavirin kullanımının ve araştırmacı raporunun bir ikamesi olan plazma sofosbuvir düzeyleriyle değerlendirildiği üzere, muhtemelen çalışma ilacı uyumsuzluğundan kaynaklanan virolojik kırılma olmuştur.

Karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalar

Sofosbuvir, transplant sonrası HCV yeniden enfeksiyonunu önlemek için transplant öncesi uygulanan sofosbuvir ve ribavirinin güvenliliği ve etkililiğini değerlendiren bir açık etiketli klinik çalışmada HCV enfeksiyonlu gönüllülerde karaciğer transplantasyonu yapılmadan önce incelenmiştir. Çalışmadaki birincil sonlanım noktası transplant sonrası virolojik yanıtıdır (transplant sonrası 12. haftada pTVR, HCV RNA düzeyleri < LLOQ). Genotipinden bağımsız olarak, hepatosellüler karsinomu (HSK) bulunan ve MILAN kriterlerini karşılayan HCV ile enfekte gönüllüler en fazla 24 hafta veya karaciğer transplantasyonunun kadar (hangisi önce olursa) günlük 400 mg sofosbuvir ve 1000-1200 mg ribavirin almıştır. Sofosbuvir ve ribavirin alan 61 gönüllüde bir ara analiz yapılmıştır; gönüllülerin çoğunluğunda HCV genotipi 1 vardır, 44 gönüllünün Child Pugh Turcotte (CPT) skoru sınıf A ve 17 gönüllünün CPT skoru sınıf B'dir. Bu 61 gönüllü içinde 44 gönüllüye sofosbuvir ve ribavirinle 48 haftaya kadar süren tedavinin ardından karaciğer transplantasyonu yapılmıştır; 41 gönüllüde

transplantasyon zamanında HCV RNA düzeyleri < LLOQ olmuştur. HCV RNA düzeyi < LLOQ iken transplantasyon uygulanan ilk 41 gönüllüdeki virolojik yanıt oranları Tablo 15'te açıklanmaktadır. Transplantasyon öncesi viral süpresyonun süresi, transplantasyon sırasında HCV RNA < LLOQ olanlarda pTVR için en önemli gösterge faktörüdür.

Tablo 15: Karaciğer transplantasyonu zamanında HCV RNA düzeyleri < LLOQ olan transplant sonrası gönüllülerde virolojik yanıt

	Transplant sonrası 2. Hafta	Transplant sonrası 4. Hafta	Transplant sonrası 8. Hafta	Transplant sonrası 12. Hafta (pTVR) ^b
Değerlendirilebilir gönüllülere virolojik yanıt ^a	32/40 (%80)	27/39 (69%)	26/38 (68%)	23/37 (62%)

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

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

Rejime ve süreye göre sonuçlara genel bakış. Çalışmalar arası karşılaştırma.

Aşağıdaki tablolarda (Tablo 16 - 19), klinisyenlerin her hasta için en iyi rejimi belirlemesine yardımcı olmak için dozlamaya ilişkin Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarının verileri sunulmaktadır.

Tablo 16: Rejime ve süreye göre sonuçlar, genotip 1 HCV enfeksiyonunda çalışmalar arası karşılaştırma.

Hasta Popülasyonu (Çalışma numarası/adı)	Rejim/Süre	Alt grup	KVY12 aralığı % (n)
Tedavi görmemiş ^d (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12	Genel	%90 (262/292)
		Sirozsuz	%92 (252/273)
		Siroz	%80 (43/54)
Tedavi görmemiş ve HIV ile ko-enfekte	SOF+RBV 24 hafta	Genel	%76 (87/114)
		Sirozsuz	%77 (84/109)
		Siroz	%60 (3/5)
Tedavi görmemiş (QUANTUM ^b ve 11-1- 0206 ^b)	SOF+RBV 24 hafta	Genel ^c	%65 (104/159)
		Sirozsuz ^c	%68 (100/148)
		Siroz ^c	%36(4/11)

a. Daha önce tedavi görmüş genotip 1 enfeksiyon hastaları için, sofosbuvir, PEG ve RBV kombinasyonuna dair veri yoktur. 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, PEG ve RBV 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 KVY oranları hasta seçiminden etkilenebileceği için, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

c. Her iki çalışmanın özet verileri.

Tablo 17: Rejime ve süreye göre sonuçlar, genotip 2 HCV enfeksiyonunda çalışmalar arası karşılaştırma.

Hasta Popülasyonu (Çalışma numarası/adı)	Rejim/Süre	Alt grup	KVY12 aralığı % (n)
Tedavi görmemiş (FISSION)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%97 (68/70)
		Sirozsuz	%98 (58/59)
		Siroz	%91 (10/11)
Interferona 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	%86 (31/36)
		Sirozsuz	96% (25/26)
		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	%94 (30/32)
		Sirozsuz	%100 (23/23)
		Siroz	%78 (7/9)
Tedavi görmemiş ve HIV ile ko-enfekte (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 hafta	Genel	%89 (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)
		Sirozik olmayan ^a	%92 (12/13)
		Siroz ^a	%100 (2/2)
Tedavi görmemiş ve (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)

a.Bunlar ön verilerdir.

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

c.Bu iki çalışmada sadece sirotik olmayan hastalar kullanılmıştır.

Tablo 18: Rejime ve süreye göre sonuçlar, genotip 3 HCV 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)
Interferona 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)
		Sirotik olmayan ^a	%100(8/8)
		Sirotik ^a	%80 (4/5)
Tedavi görmemiş ve (ELECTRON ^b PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 hafta	Genel ^c	%97 (38/39)

Tedavi (LONESTAR-2 ^b)	görmüş	SOF+PEG+RBV 12 hafta	Genel	%83 (20/24)
			Sirozsuz	%83 (10/12)
			Siroz	%83 (10/12)

a. Bunlar ön verilerdir.

b. Bunlar keşfedici ya da faz II çalışmalarıdır. Sayılar küçük olduğu ve KVV oranları hasta seçiminden etkilenebileceği için, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. ELECTRON çalışmasında (N=11), PEG süresi, SOF+RBV ile kombinasyon halinde 4-12 hafta arasında değişmiştir.

c. Bu iki çalışmada sadece sirotik olmayan hastalar kullanılmıştır.

Tablo 19: Rejime ve süreye göre sonuçlar, genotip 4, 5 ve 6 HCV enfeksiyonunda çalışmalar arası karşılaştırma.

Hasta Popülasyonu (Çalışma numarası/adı)	Rejim/Süre	Alt grup	KVV12 aralığı % (n)
Tedavi görmemiş (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 hafta	Genel	%97 (34/35)
		Sirozsuz	%100 (33/33)
		Siroz	%50 (1/2)

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, kronik hepatit C enfeksiyonu tedavisi gören bir veya daha fazla pediyatrik popülasyon alt kümesinde sofosbuvir çalışmalarının sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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.

Genotip 1 ila 6 HCV enfeksiyonlu gönüllülerde (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 gönüllülerde sırasıyla %57 daha yüksek ve %39 daha düşük çıkmıştır.

Gıdanın etkileri

Açlık koşullarına göre, standart yüksek yağ içerikli bir öğünle tek doz sofosbuvir uygulaması sofosbuvirin absorpsiyon hızını düşürmüştü fakat absorpsiyonun derecesini önemli ölçüde etkilememiştir. GS-331007'nin maruziyeti yüksek yağ içerikli öğün varlığında değişmemiştir. Bu nedenle, SOVALDI yiyecekte bağımsız olarak uygulanabilir.

Dağılım:

Sofosbuvir, organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP) 1B1 ya da 1B3 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 veya organik katyon taşıyıcı (OCT) 2 dahil olmak üzere renal taşıyıcılara yönelik bir substrat değildir.

Sofosbuvir insan plazma proteinlerine (*ex vivo veriler*) yaklaşık %85 oranında bağlanır ve bağlanma 1 µg/mL ila 20 µg/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 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.

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 belgelenen doz doğrusallığı sağlıklı aç gönüllülerde değerlendirilmiştir. Sofosbuvir ve GS-331007'nin EAA düzeyleri 200 ila 1200 mg doz aralığında yaklaşık olarak dozla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet ve ırk:

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

Yaşlılar:

HCV ile enfekte gönüllülerde 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 gönüllü yer almıştır. 65 yaş üzeri gönüllülerde gözlenen yanıt oranları tedavi grupları arasında genç gönüllülerde 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 gönüllülerde ve hemodiyaliz gerektiren SEBH olan gönüllülerde tek 400 mg sofosbuvir dozunun ardından araştırılmıştır. Böbrek fonksiyonu normal (eGFR $>$ 80 mL/dak/1.73 m²) olan gönüllülere 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 gönüllülerde, böbrek fonksiyonu normal olan gönüllülere 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 gönüllülerde 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 gönüllülere 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 güvenliliği, şiddetli böbrek bozukluğu veya SEBH' olan gönüllülerde değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

Karaciğer bozukluğu:

Sofosbuvirin farmakokinetiği orta ila şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf B ve C) olan HCV ile enfekte gönüllülerde 7 günlük 400 mg sofosbuvir dozlamasının ardından incelenmiştir. Böbrek fonksiyonu normal olan gönüllülere 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 gönüllülerde 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:

Sofosbuvir ve GS-331007 pediyatrik gönüllülerdeki farmakokinetiği henüz belirlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, uzun süreli tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim toksisitesi üzerine geleneksel çalışmalara dayalı klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

GS-9851 ile yapılan 7 günlük toksisite çalışmalarında sofosbuvir ile stereoizomerinin 1:1 oranındaki diastomerik karışımı köpeklerde 1500 mg/kg/gün ve sıçanlarda 2,000 mg/kg/gün dozlarında verildiğinde köpeklerde midedeki mukus salgılarında artış, histopatolojik karaciğer bulgularının eşlik ettiği ALT, AST ve bilirubinde artışla, sıçanlarda ise (kardiyak miyofiber dejenerasyonu) ve köpeklerde (yüksek QT/QTc aralıkları) kalple ilgili advers olaylarla sonuçlanmıştır. Genel olarak 7 günlük toksisite çalışmasında sıçanlarda ve köpeklerde advers dozda maruziyet düzeyleri 400 mg sofosbuvir dozunda insandaki maruziyetten sırasıyla 29 kat ve 123 kat yüksektir (GS-331007'ye dayanarak). GS-9851 veya sofosbuvir ile yapılan daha uzun süreli çalışmalarda karaciğer ve kalple ilgili bulgular gözlenmemiştir. Sıçanlarda (26 haftalık) ve köpeklerde (39 haftalık) kronik toksisite çalışmalarında, özellikle yüksek doz grubundaki köpeklerde minimal gastrointestinal klinik belirtiler (yumuşak dışkı ve emez) ve ortalama eritrosit indislerinde hafif bir artış (%10) gözlenmiştir.

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.

Sıçanlarda günde bir kez 400 mg dozla sofosbuvir tedavisi gören gönüllülerden yaklaşık 8 kat daha yüksek (GS-331007'ye dayanarak) maruziyetlerde değerlendirildiğinde, sofosbuvirin embriyo-fetal viabilite ya da fertilité üzerinde etkisi yoktur. Günde bir kez 400 mg dozla sofosbuvir tedavisi gören gönüllülerdeki EAA değerinden sıçanlarda yaklaşık 10 kat (GS-331007'ye dayanarak) ve tavşanlarda 9 ve 28 kat (sırasıyla sofosbuvir ve GS-331007'ye dayanarak) daha yüksek maruziyetlerde sofosbuvirle yapılan sıçan ve tavşan gelişimsel toksisite çalışmalarında teratojenik etki gözlemlenmemiştir. Klinik maruziyetten yaklaşık 12 kat daha yüksek GS-331007 maruziyetlerinde sıçanlarda sofosbuvirin davranış, üreme ya da yavru gelişimi üzerinde advers etkisi olmamıştır.

Sofosbuvir kaynaklı materyal gebe sıçanlarda plasenta yoluyla ve emziren sıçanların sütüne etkisiz şekilde aktarılmıştır.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mannitol (E421)
Mikrokristalin selüloz (E460(i))
Kroskarmelloz sodyum
Susuz koloidal silika (E551)
Magnezyum stearat (E470b)

Film kaplama:

Polivinil alkol (E1203)
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Sarı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Yok.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında, oda sıcaklığında saklayınız.

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 için Düzenleme” ve “Ambalajlama ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü ile ilgili Düzenleme” uyarınca imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.
Maya Plaza
Yıldırım Oğuz Göker Cad. Orkide Sk.
No:A3 Kat:11 Akatlar-İstanbul

Tel: 0212 362 03 00

Faks: 0212 362 03 01

8. RUHSAT NUMARALARI

2014/117

9. RUHSATIN İLK VERİLİŞ/YENİLENME TARİHİ

Ruhsatın ilk veriliş tarihi: 13.02.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ