ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sovaldi 400 mg compresse rivestite con film
Sovaldi 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sovaldi 400 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir.

Sovaldi 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di sofosbuvir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Sovaldi 400 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film gialla, a forma di capsula, con dimensioni di circa 20 mm x 9 mm, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "7977" sull'altro lato.

Sovaldi 200 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film gialla, di forma ovale, con dimensioni di circa 15 mm x 8 mm, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "200" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sovaldi è indicato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per il genotipo del virus dell'epatite C (HCV), vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Sovaldi deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da CHC.

Posologia

La dose raccomandata di Sovaldi negli adulti è una compressa da 400 mg per via orale una volta al giorno, da assumersi con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

La dose raccomandata di Sovaldi nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni è in base al peso corporeo (come indicato nella Tabella 2). Sovaldi deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

Sovaldi granulato orale è disponibile per il trattamento delle infezioni da HCV croniche nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni che hanno difficoltà a deglutire le compresse rivestite con film. Per ulteriori informazioni si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Sovaldi 150 mg o 200 mg granulato.

Sovaldi deve essere usato in associazione ad altri medicinali. La monoterapia con Sovaldi non è raccomandata (vedere paragrafo 5.1). Si rimanda anche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali usati in associazione con Sovaldi. Il(i) medicinale(i) raccomandato(i) da somministrare insieme con Sovaldi e la durata del trattamento per la terapia di associazione sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1: Medicinale(i) raccomandato(i) da somministrare insieme con Sovaldi e durata del trattamento per adulti e pazienti pediatrici sottoposti alla terapia di associazione con Sovaldi

Popolazione di pazienti*	Trattamento	Durata
Pazienti adulti con CHC di genotipo 1, 4, 5 o 6	Sovaldi + ribavirina[c] + peginterferone alfa	12 settimane[a, b]
	Sovaldi + ribavirina[c] Da utilizzare solo per i pazienti non eleggibili o intolleranti a peginterferone alfa (vedere paragrafo 4.4)	24 settimane
Pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni con CHC di genotipo 2	Sovaldi[d] + ribavirina[c, e]	12 settimane[b]
Pazienti adulti con CHC di genotipo 3	Sovaldi + ribavirina[c] + peginterferone alfa	12 settimane[b]
	Sovaldi + ribavirina[c]	24 settimane
Pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni con CHC di genotipo 3	Sovaldi[d] + ribavirina[e]	24 settimane
Pazienti adulti con CHC in attesa di trapianto di fegato	Sovaldi + ribavirina[c]	Fino al trapianto di fegato[f]

* Include i pazienti con co-infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

a. Per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati, non esistono dati relativi all'associazione di Sovaldi, ribavirina e peginterferone alfa (vedere paragrafo 4.4).

b. Si deve prendere in considerazione la possibilità di estendere la durata della terapia oltre 12 settimane e fino a 24 settimane, specialmente per i sottogruppi che presentano uno o più fattori storicamente associati a bassi tassi di risposta alle terapie a base di interferone (ad es. fibrosi/cirrosi avanzata, concentrazioni virali basali elevate, etnia nera, genotipo IL28B non-CC, precedente assenza di risposta alla terapia con peginterferone alfa e ribavirina).

c. Adulti: dose di ribavirina sulla base del peso corporeo (<75 kg = 1.000 mg e ≥75 kg = 1.200 mg); somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, con del cibo.

d. Vedere la Tabella 2 per le raccomandazioni riguardo al dosaggio di Sovaldi in base al peso corporeo nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni.

e. Vedere la Tabella 3 per le raccomandazioni riguardo al dosaggio di ribavirina in base al peso corporeo nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni.

f. Vedere Popolazioni particolari di pazienti- Pazienti in attesa di trapianto di fegato.

Tabella 2: Dosaggio nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni che assumono Sovaldi compresse*

Peso corporeo (kg)	Dosaggio di Sovaldi compresse	Dose giornaliera di sofosbuvir
≥35	una compressa da 400 mg una volta al giorno oppure due compresse da 200 mg una volta al giorno	400 mg/giorno
tra 17 e <35	una compressa da 200 mg una volta al giorno	200 mg/giorno

* Sovaldi è disponibile anche come granulato per l'uso nei pazienti pediatrici con CHC di età pari o superiore a 3 anni (vedere paragrafo 5.1). La somministrazione delle compresse non è raccomandata nei pazienti con un peso corporeo <17 kg. Per ulteriori informazioni si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Sovaldi 150 mg o 200 mg granulato.

Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni si raccomanda la seguente dose di ribavirina, suddivisa in due dosi giornaliere e somministrata con del cibo:

Tabella 3: Indicazioni riguardo al dosaggio di ribavirina quando somministrata in associazione con Sovaldi nei pazienti pediatrici con infezione da HCV di età pari o superiore a 3 anni

Peso corporeo in kg (libbre)	Dose giornaliera di RBV*
< 47 (<103)	15 mg/kg/giorno
47-49 (103-108)	600 mg/giorno
50-65 (110-143)	800 mg/giorno
66-80 (145-176)	1000 mg/giorno
> 81 (178)	1200 mg/giorno

* La dose giornaliera di ribavirina si basa sul peso corporeo e deve essere somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, da assumersi con il cibo.

Per quanto riguarda la somministrazione in associazione con altri antivirali ad azione diretta nei confronti dell'HCV, vedere paragrafo 4.4.

Modifiche della dose negli adulti
Non è raccomandata una riduzione della dose di Sovaldi.

Qualora sofosbuvir sia usato in associazione con peginterferone alfa e un paziente presenti una reazione avversa grave potenzialmente correlata con questo medicinale, la dose di peginterferone alfa deve essere ridotta o la somministrazione deve essere interrotta. Per ulteriori informazioni sulla riduzione della dose e/o sull'interruzione della somministrazione di peginterferone alfa si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di peginterferone alfa.

Qualora un paziente presenti una reazione avversa grave potenzialmente correlata a ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o la somministrazione deve essere interrotta, se necessario, fino a che la reazione avversa non sia regredita o risulti di minore entità. Nella Tabella 4 sono riportate le indicazioni sulle modifiche della dose e sull'interruzione della somministrazione sulla base della concentrazione di emoglobina e della funzione cardiaca del paziente.

Tabella 4: Indicazioni sulle modifiche della dose di ribavirina in caso di somministrazione in associazione con Sovaldi negli adulti

Analisi di laboratorio	Ridurre la dose di ribavirina a 600 mg/die se:	Interrompere la somministrazione di ribavirina se:
Emoglobina nei pazienti senza patologia cardiaca	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Emoglobina nei pazienti con patologia cardiaca stabile in anamnesi	riduzione dell'emoglobina ≥2 g/dL in un qualsiasi periodo di trattamento di 4 settimane	<12 g/dL nonostante 4 settimane a dose ridotta

Una volta interrotta la somministrazione di ribavirina a causa di un'anomalia delle analisi di laboratorio o di una manifestazione clinica, si può tentare di riprendere la somministrazione di ribavirina a 600 mg al giorno e quindi di aumentare la dose a 800 mg al giorno. Non è raccomandato, tuttavia, di aumentare la dose di ribavirina fino al valore originario (1.000 mg-1.200 mg al giorno).

Modifiche della dose nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni
Non è raccomandata una riduzione della dose di Sovaldi.

Qualora un paziente presenti una reazione avversa grave potenzialmente correlata a ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o la somministrazione deve essere interrotta, se necessario, fino a che la reazione avversa non sia regredita o risulti di minore entità. Si faccia riferimento alle informazioni di prescrizione di ribavirina per le indicazioni sulle modifiche della dose e sull'interruzione della somministrazione.

Interruzione della somministrazione
Se il trattamento con gli altri medicinali utilizzati in associazione a Sovaldi viene interrotto definitivamente, anche la somministrazione di Sovaldi deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Vomito e dosi dimenticate
I pazienti devono essere informati che, in caso di vomito entro 2 ore dall'assunzione, devono assumere una nuova dose. Se il vomito si manifesta dopo più di 2 ore dall'assunzione, non è necessario prendere alcuna dose aggiuntiva. Queste raccomandazioni si basano sulla cinetica di assorbimento di sofosbuvir e GS-331007, che suggerisce che la maggior parte della dose è assorbita entro 2 ore dall'assunzione.

Se viene dimenticata una dose e ciò avviene entro 18 ore dal normale orario di assunzione, i pazienti devono essere informati di assumere la dose appena possibile; la dose successiva deve poi essere assunta all'orario abituale. Se ciò avviene dopo più di 18 ore, i pazienti devono essere informati di attendere e assumere la dose successiva all'orario abituale. I pazienti devono essere informati di non assumere una dose doppia.

<u>Popolazioni particolari di pazienti</u>

Anziani
Un adattamento della dose nei pazienti anziani non è giustificato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun adattamento della dose per Sovaldi.

I dati sulla sicurezza nei pazienti con severa compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate,* eGFR] <30 mL/min/1,73 m^2) e nefropatia allo stadio terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che necessita di emodialisi, sono limitati. Sovaldi può essere utilizzato in questi pazienti senza aggiustamento della dose quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (classe A, B o C secondo Child-Pugh-Turcotte [CPT]) non è necessario alcun adattamento della dose di Sovaldi (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di Sovaldi nei pazienti con cirrosi scompensata non sono state stabilite.

Pazienti in attesa di trapianto di fegato
Nei pazienti in attesa di trapianto di fegato, la durata della somministrazione di Sovaldi deve essere stabilita in base alla valutazione dei potenziali benefici e rischi per il singolo paziente (vedere paragrafo 5.1).

Adulti riceventi trapianto di fegato
Sovaldi in associazione con ribavirina è raccomandato per 24 settimane nei riceventi il trapianto di fegato. Negli adulti si raccomanda una dose iniziale di ribavirina di 400 mg somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, con il cibo. Se la dose iniziale di ribavirina è ben tollerata, la dose può essere aumentata gradualmente fino a un massimo di 1.000-1.200 mg al giorno (1.000 mg per i pazienti con peso inferiore a 75 kg e 1.200 mg per i pazienti con peso pari o superiore a 75 kg). Se la dose iniziale di ribavirina non è ben tollerata, la dose deve essere ridotta come clinicamente indicato in base ai livelli di emoglobina (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica di età < 3 anni
La sicurezza e l'efficacia di Sovaldi nei bambini di età <3 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

I pazienti devono essere istruiti a deglutire le compresse intere. Le compresse rivestite con film non devono essere masticate o frantumate, in quanto il principio attivo ha un gusto amaro. Le compresse devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina P (P-gp) nell'intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina e iperico o Erba di S. Giovanni). La somministrazione congiunta riduce in misura significativa la concentrazione plasmatica di sofosbuvir e può determinare una perdita dell'efficacia di Sovaldi (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze generali

Sovaldi non è indicato come monoterapia e deve essere prescritto in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C. Se il trattamento con gli altri medicinali utilizzati in associazione a Sovaldi viene interrotto definitivamente, anche la somministrazione di Sovaldi deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.2). Consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali prescritti congiuntamente prima di iniziare la terapia con Sovaldi.

Bradicardia severa e blocco cardiaco

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco con esito potenzialmente fatale sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono usati in associazione con amiodarone. La bradicardia si è generalmente manifestata entro ore o giorni, ma nuovi casi sono stati osservati anche dopo periodi più lunghi, per lo più fino a 2 settimane dopo l'inizio del trattamento per l'HCV.

Nei pazienti trattati con Sovaldi, amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di amiodarone, si raccomanda il monitoraggio cardiaco dei pazienti in contesto ospedaliero per le prime 48 ore di co-somministrazione; successivamente, il monitoraggio ambulatoriale o l'autovalutazione della frequenza cardiaca devono essere effettuati tutti i giorni per almeno le prime 2 settimane di trattamento.

A causa della lunga emivita di amiodarone, il monitoraggio cardiaco secondo le indicazioni sopra riportate deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare il trattamento con Sovaldi.

Tutti i pazienti trattati in concomitanza o di recente con amiodarone, devono essere informati riguardo ai sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

Co-infezione HCV/HBV (virus dell'epatite B)

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati riportati durante o dopo il trattamento con agenti antivirali ad azione diretta. Il test di accertamento dell'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento. I pazienti con co-infezione HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono quindi essere controllati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

Pazienti precedentemente trattati con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6

Sovaldi non è stato studiato in uno studio di fase 3 in pazienti precedentemente trattati con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6. La durata ottimale del trattamento in questa popolazione non è quindi stata stabilita (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.1).

Si deve prendere in considerazione la possibilità di trattare questi pazienti e di estendere la durata della terapia con sofosbuvir, peginterferone alfa e ribavirina oltre 12 settimane e fino a 24 settimane, specialmente per i sottogruppi che presentano uno o più fattori storicamente associati a bassi tassi di risposta alle terapie a base di interferone (fibrosi/cirrosi avanzata, concentrazioni virali basali elevate, etnia nera, genotipo IL28B non-CC).

Trattamento di pazienti con infezione da HCV di genotipo 5 o 6

I dati clinici a supporto dell'uso di Sovaldi nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 5 e 6 sono molto limitati (vedere paragrafo 5.1).

Terapia senza interferone per l'infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6

Per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6, i regimi terapeutici con Sovaldi senza interferone non sono stati valutati in studi di fase 3 (vedere paragrafo 5.1). Il regime ottimale e la durata del trattamento non sono stati stabiliti. Tali regimi devono essere utilizzati solo per i pazienti intolleranti o non eleggibili alla terapia con interferone e che devono essere trattati con urgenza.

Somministrazione in associazione con altri antivirali ad azione diretta nei confronti dell'HCV

Sovaldi deve essere somministrato in associazione con altri medicinali antivirali ad azione diretta solo se si ritiene, sulla base dei dati disponibili, che i benefici superino i rischi. Non vi sono dati a supporto della somministrazione di Sovaldi in associazione con telaprevir o boceprevir. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata (vedere anche paragrafo 4.5).

Gravidanza e uso concomitante di ribavirina

Quando Sovaldi viene utilizzato in associazione con ribavirina o peginterferone alfa/ribavirina, le donne in età fertile o i loro partner di sesso maschile devono usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento e per il periodo successivo al trattamento come raccomandato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina. Per ulteriori informazioni si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina.

Uso con induttori moderati della glicoproteina-P (P-gp)

I medicinali che sono induttori moderati della P-gp nell'intestino (ad es., modafinil, oxcarbazepina e rifapentina) possono ridurre la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Sovaldi. La somministrazione congiunta di questi medicinali con Sovaldi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Uso nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici possono manifestare un miglioramento nel controllo del glucosio, che potenzialmente può causare ipoglicemia sintomatica, dopo l'inizio del trattamento antivirale ad azione diretta per il virus dell'epatite C. I livelli di glucosio dei pazienti diabetici che iniziano la terapia antivirale ad azione diretta devono essere attentamente monitorati, in particolare nei primi 3 mesi, e la terapia antidiabetica deve essere modificata qualora necessario. Il medico che ha in cura il paziente diabetico deve essere informato nel momento in cui viene iniziata la terapia antivirale ad azione diretta.

Compromissione renale

I dati sulla sicurezza in pazienti con severa compromissione renale (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2) o ESRD che necessita di emodialisi, sono limitati. Sovaldi può essere utilizzato in questi pazienti senza aggiustamento della dose quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2). Quando Sovaldi viene utilizzato in associazione a ribavirina o peginterferone alfa/ribavirina, fare riferimento anche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) <50 mL/min (vedere anche paragrafo 5.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico. Dopo somministrazione orale di Sovaldi, sofosbuvir è rapidamente assorbito e subisce un esteso metabolismo epatico di primo passaggio e un esteso metabolismo intestinale. La scissione idrolitica intracellulare del profarmaco catalizzata da enzimi come la carbossilesterasi 1 e i passaggi sequenziali di fosforilazione catalizzati dalle nucleotide chinasi determinano la formazione dell'analogo trifosfato del nucleoside uridina, che è farmacologicamente attivo. Il principale metabolita inattivo circolante, GS-331007, responsabile di oltre il 90% dell'esposizione sistemica al farmaco, si forma attraverso vie sequenziali e parallele alla formazione del metabolita attivo. La molecola originaria sofosbuvir è responsabile del 4% circa dell'esposizione sistemica al farmaco (vedere paragrafo 5.2). Negli studi di farmacologia clinica, sia sofosbuvir sia GS-331007 sono stati monitorati ai fini dell'analisi farmacocinetica.

Sofosbuvir è un substrato del trasportatore dei farmaci glicoproteina-P (P-gp) e della proteina di resistenza del tumore mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP), al contrario di GS-331007.

I medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina-P (P-gp) nell'intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina e iperico o Erba di S. Giovanni,) possono ridurre in misura significativa la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Sovaldi, e sono quindi controindicati con Sovaldi (vedere paragrafo 4.3). I medicinali che sono induttori moderati della P-gp nell'intestino (ad es., modafinil, oxcarbazepina e rifapentina) possono ridurre la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Sovaldi. La somministrazione congiunta di questi medicinali con Sovaldi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione di Sovaldi in associazione con medicinali che inibiscono P-gp e/o BCRP può aumentare la concentrazione plasmatica di sofosbuvir senza che aumenti la concentrazione plasmatica di GS-331007; Sovaldi, quindi, può essere somministrato in associazione con gli inibitori

di P-gp e/o BCRP. Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori di P-gp e BCRP e quindi non ci si attende un aumento dell'esposizione ai medicinali che costituiscono substrati di questi trasportatori.

L'attivazione metabolica intracellulare di sofosbuvir è mediata da vie basate sull'idrolasi e sulla fosforilazione nucleotidica, che in genere presentano una bassa affinità e un'alta capacità, per le quali un'influenza da parte di medicinali somministrati congiuntamente è improbabile (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalised Ratio, INR), poiché possono verificarsi alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Sovaldi.

Impatto degli antivirali ad azione diretta sui medicinali metabolizzati nel fegato

Le alterazioni della funzione epatica durante la terapia con antivirali ad azione diretta, correlate all'eliminazione del virus dell'HCV, possono influenzare la farmacocinetica dei medicinali che vengono metabolizzati nel fegato (ad es. immunosoppressivi come gli inibitori della calcineurina).

Altre interazioni

Le interazioni farmacologiche di Sovaldi con i medicinali che possono essere somministrati congiuntamente sono riassunte nella Tabella 5 (dove l'intervallo di confidenza (*confidence interval*, CI) al 90% del rapporto della media geometrica dei minimi quadrati (*geometric least-squares mean*, GLSM) è rimasto entro "↔" o è stato superiore "↑" o inferiore "↓" ai limiti di equivalenza prestabiliti). La tabella non è esaustiva.

Tabella 5: Interazioni tra Sovaldi e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi**
ANALETTICI		
Modafinil	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzione della P–gp)	Si prevede che la somministrazione di Sovaldi in associazione con modafinil riduca la concentrazione di sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Sovaldi. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata.
ANTIARITMICI		
Amiodarone	Effetto sulle concentrazioni di amiodarone e sofosbuvir non noto.	La co-somministrazione di amiodarone con un regime contenente sofosbuvir può causare bradicardia severa sintomatica. Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. Si raccomanda un attento monitoraggio in caso di somministrazione di questo medicinale in concomitanza con Sovaldi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
ANTICOAGULANTI		
Antagonisti della vitamina K	Interazione non studiata.	Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Sovaldi.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi
ANTICONVULSIVANTI		
Fenobarbital Fenitoina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzione della P–gp)	Sovaldi è controindicato con fenobarbital e fenitoina (vedere paragrafo 4.3).
Carbamazepina	*Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (NA) GS 331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (NA) (Induzione della P–gp)	Sovaldi è controindicato con carbamazepina (vedere paragrafo 4.3).
Oxcarbazepina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzione della P–gp)	Si prevede che la somministrazione di Sovaldi in associazione con oxcarbazepina riduca la concentrazione di sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Sovaldi. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina[f] (dose singola da 600 mg)	*Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C_{min} (NA) (Induzione della P–gp)	Sovaldi è controindicato con rifampicina (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina	*Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA) GS 331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA) (Induzione della P–gp)	Non è necessario alcun adattamento della dose per Sovaldi in caso di uso in associazione con rifabutina.
Rifapentina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzione della P–gp)	Si prevede che la somministrazione di Sovaldi in associazione con rifapentina riduca la concentrazione di sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Sovaldi. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi
INTEGRATORI VEGETALI		
Iperico o Erba di S. Giovanni	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzione della P–gp)	Sovaldi è controindicato con iperico o Erba di S. Giovanni (vedere paragrafo 4.3).
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HCV: INIBITORI DELLA PROTEASI DI HCV		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV o BOC)	Non esistono dati sull'interazione tra farmaci relativi alla somministrazione di Sovaldi in associazione con boceprevir o telaprevir.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone[f] (terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die])	*R-metadone* ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) *S-metadone* ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,95[c] (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30[c] (1,00; 1,69) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,73[c] (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04[c] (0,89; 1,22) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o metadone in caso di uso di sofosbuvir in associazione con metadone.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina[e] (dose singola da 600 mg)	*Ciclosporina* ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA) *Sofosbuvir* ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o ciclosporina all'inizio della co-somministrazione. In seguito può essere necessario un attento monitoraggio e un potenziale aggiustamento della dose di ciclosporina.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi
Tacrolimus[e] (da 5 mg in dose singola)	*Tacrolimus* ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o tacrolimus all'inizio della co-somministrazione. Successivamente, può essere richiesto un attento monitoraggio e possibili aggiustamenti della dose di tacrolimus.
ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA		
Efavirenz[f] (600 mg una volta al giorno)[d]	*Efavirenz* ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o efavirenz in caso di uso di sofosbuvir in associazione con efavirenz.
Emtricitabina[f] (200 mg una volta al giorno)[d]	*Emtricitabina* ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o emtricitabina in caso di uso di sofosbuvir in associazione con emtricitabina.
Tenofovir disoproxil[f] (245 mg una volta al giorno)[d]	*Tenofovir* ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamentodella dose per sofosbuvir o tenofovir disoproxil in caso di uso di sofosbuvir in associazione con tenofovir disoproxil.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi
Rilpivirina[f] (25 mg una volta al giorno)	*Rilpivirina* ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04) *Sofosbuvir* ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o rilpivirina in caso di uso di sofosbuvir in associazione con rilpivirina.
ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLE PROTEASI dell'HIV		
Darunavir potenziato con ritonavir[f] (800/100 mg una volta al giorno)	*Darunavir* ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) *Sofosbuvir* ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o darunavir (potenziato con ritonavir) in caso di uso di sofosbuvir in associazione con darunavir.
ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI		
Raltegravir[f] (400 mg due volte al giorno)	*Raltegravir* ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) *Sofosbuvir* ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o raltegravir in caso di uso di sofosbuvir in associazione con raltegravir.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi
CONTRACCETTIVI ORALI		
Norgestimato/etinil estradiolo	*Norelgestromina* ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA) *Norgestrel* ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA) *Etinil estradiolo* ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per norgestimato/etinil estradiolo in caso di uso di sofosbuvir in associazione con norgestimato/etinil estradiolo.

ND = non disponibile/non pertinente

a. Rapporto medio (90% CI) della farmacocinetica del farmaco somministrato con/senza sofosbuvir e rapporto medio di sofosbuvir e GS-331007 con/senza un farmaco somministrato congiuntamente. Nessun effetto = 1,00
b. Tutti gli studi di interazione sono stati condotti in volontari sani
c. Confronto basato su controllo storico
d. Somministrato come Atripla
e. Limite di bioequivalenza 80%-125%
f. Limite di equivalenza 70%-143%

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Quando Sovaldi è utilizzato in associazione con ribavirina o peginterferone alfa/ribavirina, deve essere usata estrema cautela per evitare una gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner dei pazienti di sesso maschile. Sono stati dimostrati effetti teratogeni e/o embriocidi significativi in tutte le specie animali esposte a ribavirina (vedere paragrafo 4.4). Le donne in età fertile o i loro partner di sesso maschile devono usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento e per il periodo successivo al termine del trattamento, come raccomandato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina. Per ulteriori informazioni si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sofosbuvir in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale nel ratto e nel coniglio alle dosi più elevate testate. Non è stato tuttavia possibile stimare con precisione i margini di esposizione raggiunti per sofosbuvir nel ratto rispetto all'esposizione negli esseri umani alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Sovaldi durante la gravidanza.

In caso di somministrazione di ribavirina in associazione con sofosbuvir, però, si applicano le controindicazioni relative all'uso di ribavirina durante la gravidanza (vedere anche il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina).

Allattamento

Non è noto se sofosbuvir e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione dei metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, Sovaldi non deve essere utilizzato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Sovaldi sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sovaldi altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere informati del fatto che, durante il trattamento con sofosbuvir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina, sono stati riportati affaticamento, alterazioni dell'attenzione, capogiri e visione annebbiata (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza negli adulti

La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati raggruppati di cinque studi clinici di fase 3 (sia controllati che non controllati).

Sovaldi è stato studiato in associazione con ribavirina, con o senza peginterferone alfa. In questo contesto, non sono state evidenziate reazioni avverse specifiche a sofosbuvir. Le reazioni avverse al farmaco segnalate più frequentemente in pazienti che ricevevano sofosbuvir e ribavirina o sofosbuvir, ribavirina e peginterferone alfa sono stanchezza, cefalea, nausea e insonnia.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riscontrate con sofosbuvir in associazione con ribavirina o in associazione con peginterferone alfa e ribavirina (Tabella 6). Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000) o molto raro (<1/10.000).

Tabella 6: Reazioni avverse al farmaco osservate con sofosbuvir in associazione con ribavirina o con peginterferone alfa e ribavirina.

Frequenza	SOF[a] + RBV[b]	SOF + PEG[c] + RBV
Infezioni ed infestazioni:		
Comune	rinofaringite	
Patologie del sistema emolinfopoietico:		
Molto comune	emoglobina diminuita	anemia, neutropenia, conta linfocitaria diminuita, conta delle piastrine diminuita
Comune	anemia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:		
Molto comune	appetito ridotto[d]	appetito ridotto
Comune		peso diminuito
Disturbi psichiatrici:		
Molto comune	insonnia	insonnia
Comune	depressione	depressione, ansia, agitazione

Frequenza	SOF[a] + RBV[b]	SOF + PEG[c] + RBV
Patologie del sistema nervoso:		
Molto comune	cefalea	capogiri, cefalea
Comune	alterazione dell'attenzione	emicrania, compromissione della memoria, alterazione dell'attenzione
Patologie dell'occhio:		
Comune		visione offuscata
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:		
Molto comune		dispnea, tosse
Comune	dispnea, dispnea da sforzo, tosse	dispnea da sforzo
Patologie gastrointestinali:		
Molto comune	nausea	diarrea, nausea, vomito
Comune	fastidio addominale, stipsi, dispepsia	stipsi, bocca secca, reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari:		
Molto comune	bilirubina ematica aumentata	bilirubina ematica aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:		
Molto comune		eruzione cutanea, prurito
Comune	alopecia, cute secca, prurito	alopecia, cute secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:		
Molto comune		artralgia, mialgia
Comune	artralgia, dolore dorsale, spasmi muscolari, mialgia	dolore dorsale, spasmi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:		
Molto comune	stanchezza, irritabilità	brividi, stanchezza, malattia simil-influenzale, irritabilità, dolore, piressia
Comune	piressia, astenia	dolore toracico, astenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirina; c. PEG = peginterferone alfa; d. L'appetito ridotto è stato identificato come reazione avversa da farmaci a Sovaldi in associazione con ribavirina soluzione orale nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e <12 anni

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aritmie cardiache
Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono utilizzati in associazione con amiodarone e/o altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Patologie della cute
Frequenza non nota: sindrome di Stevens-Johnson

Altra(e) popolazione(i) particolare(i)

Coinfezione HIV/HCV
Il profilo di sicurezza di sofosbuvir e ribavirina in pazienti adulti con co-infezione da HCV/HIV è stato simile a quello osservato, negli studi clinici di fase 3, nei pazienti con monoinfezione da HCV trattati con sofosbuvir e ribavirina (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti in attesa di trapianto di fegato
Il profilo di sicurezza di sofosbuvir e ribavirina in pazienti adulti con infezione da HCV prima del trapianto di fegato è stato simile a quello osservato, negli studi clinici di fase 3, nei pazienti trattati con sofosbuvir e ribavirina (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con compromissione renale
In uno studio clinico in aperto (studio 0154), sofosbuvir è stato somministrato come associazione a dose fissa con ledipasvir per 12 settimane a 18 pazienti con CHC di genotipo 1 e compromissione renale severa. La sicurezza di sofosbuvir come associazione a dose fissa con ledipasvir o velpatasvir è

stata valutata su 154 soggetti con ESRD che richiedeva dialisi (studio 4062 e studio 4063). In tale contesto, l'esposizione al metabolita di sofosbuvir GS-331007 era aumentata di 20 volte, superando i livelli ai quali erano state osservate reazioni avverse negli studi preclinici. In questa limitata serie di dati sulla sicurezza clinica, il tasso di eventi avversi e di decessi non era chiaramente elevato rispetto a quello previsto nei pazienti con ESRD.

Adulti riceventi trapianto di fegato
Il profilo di sicurezza di sofosbuvir e ribavirina negli adulti riceventi il trapianto di fegato con epatite C cronica è stato simile a quello osservato, negli studi clinici di fase 3, nei pazienti trattati con sofosbuvir e ribavirina (vedere paragrafo 5.1). Nello studio 0126, la riduzione dell'emoglobina era molto comune durante il trattamento, con il 32,5% dei pazienti (13/40) che presentava una riduzione dell'emoglobina a <10 g/dL e uno di essi una riduzione a <8,5 g/dL. Otto pazienti (20%) ricevevano epoetina e/o un emoderivato. In 5 pazienti (12,5%), i farmaci dello studio sono stati sospesi, modificati o interrotti a causa di eventi avversi.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Sovaldi nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni si basano sui dati raccolti, nell'ambito di una sperimentazione clinica di fase 2, in aperto, su 106 pazienti trattati con Sovaldi e ribavirina per 12 settimane (pazienti con genotipo 2) e 24 settimane (pazienti con genotipo 3). Non sono state evidenziate reazioni avverse specifiche a Sovaldi. Le reazioni avverse osservate sono generalmente coerenti con le reazioni avverse registrate negli studi clinici di Sovaldi in associazione con ribavirina negli adulti (Tabella 6). L'appetito ridotto è stato osservato come reazione avversa molto comune legata a Sovaldi quando viene somministrato in associazione con ribavirina soluzione orale nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e <12 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La più alta dose documentata di sofosbuvir è stata una singola dose sovraterapeutica di 1.200 mg, somministrata a 59 soggetti sani. In questo studio non sono stati osservati effetti avversi a tale livello di dose e le reazioni avverse sono state simili per frequenza e severità a quelle segnalate nei gruppi di trattamento con placebo e con sofosbuvir 400 mg. Gli effetti di dosi superiori non sono noti.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di Sovaldi. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato in merito ai segni di tossicità. Il trattamento del sovradosaggio di Sovaldi consiste in misure generali di supporto, incluso il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Tramite emodialisi è possibile rimuovere con successo (percentuale di estrazione del 53%) il principale metabolita circolante GS-331007. Un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% della dose somministrata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta; codice ATC: J05AP08

Meccanismo d'azione

Sofosbuvir è un inibitore pan-genotipico dell'RNA polimerasi NS5B RNA-dipendente dell'HCV, che è essenziale per la replicazione virale. Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico soggetto a metabolismo intracellulare, che dà origine all'analogo uridinico trifosfato (GS-461203), farmacologicamente attivo, il quale può essere incorporato nell'RNA dalla polimerasi NS5B dell'HCV e fungere da terminatore di una catena. In un test biochimico, GS-461203 ha inibito l'attività polimerasica dell'NS5B ricombinante dei genotipi HCV 1b, 2a, 3a e 4a con un valore della concentrazione inibitoria al 50% (*inhibitory concentration*, IC_{50}), compreso tra 0,7 e 2,6 µM. GS-461203 (il metabolita attivo di sofosbuvir) non è un inibitore delle DNA e RNA polimerasi umane, né un inibitore della RNA polimerasi mitocondriale.

Attività antivirale

Nei test condotti con repliconi HCV, i valori di concentrazione efficace (*effective concentration*, EC_{50}) di sofosbuvir nei confronti di repliconi interi dei genotipi 1a, 1b, 2a, 3a e 4a sono stati, rispettivamente, pari a 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 e 0,04 µM e i valori di EC_{50} di sofosbuvir nei confronti di repliconi chimerici 1b codificanti l'NS5B dei genotipi 2b, 5a o 6a sono stati compresi tra 0,014 e 0,015 µM. La EC_{50} media ± SD di sofosbuvir nei confronti di repliconi chimerici codificanti sequenze NS5B da isolati clinici è stata 0,068 ± 0,024 µM per il genotipo 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 µM per il genotipo 1b (n = 29), 0,035 ± 0,018 µM per il genotipo 2 (n = 15) e 0,085 ± 0,034 µM per il genotipo 3a (n = 106). In questi test, l'attività antivirale *in vitro* di sofosbuvir nei confronti dei meno comuni genotipi 4, 5 e 6 è stata simile a quella osservata per i genotipi 1, 2 e 3.

La presenza di un 40% di siero umano non ha avuto alcun effetto sull'attività anti-HCV di sofosbuvir.

Resistenza

In colture cellulari
Repliconi HCV con suscettibilità ridotta a sofosbuvir sono stati selezionati in colture cellulari per diversi genotipi, tra cui 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a. La ridotta suscettibilità a sofosbuvir è stata associata alla sostituzione primaria S282T dell'NS5B in tutti i genotipi dei repliconi analizzati. La mutagenesi sito-specifica della sostituzione S282T nei repliconi di 8 genotipi ha conferito una suscettibilità ridotta da 2 a18 volte a sofosbuvir e ha ridotto dall'89 al 99% la capacità di replicazione virale in confronto al fenotipo naturale (*wild-type)* corrispondente. Nelle analisi biochimiche, la polimerasi ricombinante NS5B dei genotipi 1b, 2a, 3a e 4a esprimente la sostituzione S282T ha mostrato una suscettibilità ridotta a GS-461203 in confronto ai fenotipi naturali (*wild-type)* corrispondenti.

In studi clinici – Adulti
In un'analisi con dati raggruppati di 991 pazienti che hanno ricevuto sofosbuvir in studi di fase 3, 226 pazienti sono stati idonei all'analisi della resistenza a causa di un insuccesso virologico o dell'interruzione precoce del farmaco sperimentale e in quanto presentavano livelli di RNA-HCV >1.000 UI/mL. Sequenze NS5B post-basale sono state disponibili per 225 dei 226 pazienti e per 221 di questi pazienti sono stati ottenuti dati di sequenziamento massivo (*deep sequencing*) (valore soglia del test pari all'1%). La sostituzione di S282T associata a resistenza a sofosbuvir non è stata rilevata in nessuno di questi pazienti, tramite sequenziamento massivo o sequenziamento di popolazione. La sostituzione S282T di NS5B è stata rilevata, in uno studio di fase 2, in un solo soggetto che riceveva Sovaldi in monoterapia. Questo soggetto presentava meno dell'1% di HCV S282T al basale e ha sviluppato la sostituzione S282T (>99%) a 4 settimane dopo il trattamento, con conseguente variazione di 13,5 volte del valore di EC_{50} di sofosbuvir e riduzione della capacità di replicazione virale. La sostituzione S282T è tornata al fenotipo naturale (*wild-type)* nelle successive 8 settimane e non è stata più rilevabile mediante sequenziamento massivo 12 settimane dopo il trattamento.

Negli studi clinici di fase 3, in campioni di numerosi pazienti con infezione da HCV di genotipo 3, recidivanti dopo il trattamento, sono state rilevate due sostituzioni di NS5B, L159F e V321A. Non è stata rilevata alcuna modifica della suscettibilità fenotipica a sofosbuvir o a ribavirina degli isolati da soggetti che presentavano tali sostituzioni. Durante il trattamento, sono state inoltre rilevate le

sostituzioni S282R e L320F mediante sequenziamento massivo in un soggetto che doveva essere sottoposto a trapianto e che presentava una risposta parziale al trattamento. Il significato clinico di questi risultati non è noto.

Effetto dei polimorfismi HCV al basale sull'esito del trattamento

Popolazione adulta
In 1.292 pazienti inclusi negli studi di fase 3, al basale, sono state ottenute sequenze di NS5B tramite sequenziamento di popolazione e la sostituzione S282T non è stata riscontrata in alcun soggetto nella sequenza basale disponibile. In un'analisi volta a determinare l'effetto dei polimorfismi al basale sull'esito del trattamento, non è stata osservata alcuna associazione statisticamente significativa tra la presenza di una qualsiasi variante dell'NS5B dell'HCV e l'esito del trattamento.

Popolazione pediatrica
La presenza di RAV dell'NS5B non ha influito sull'esito del trattamento; tutti i pazienti con RAV dell'inibitore nucleosidico NS5B al basale hanno ottenuto una SVR dopo il trattamento con sofosbuvir.

Resistenza crociata

I repliconi HCV che esprimevano la sostituzione S282T associata a resistenza a sofosbuvir erano pienamente suscettibili verso altre classi di medicinali anti-HCV. Sofosbuvir è rimasto attivo nei confronti delle sostituzioni L159F e L320F di NS5B, associate a resistenza verso altri inibitori nucleosidici. Sofosbuvir è stato pienamente attivo nei confronti di sostituzioni associate a resistenza verso altri antivirali ad azione diretta con diversi meccanismi d'azione, come gli inibitori non nucleosidici dell'NS5B, gli inibitori della proteasi NS3 e gli inibitori dell'NS5A.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di sofosbuvir è stata determinata in cinque studi di fase 3, per un totale di 1.568 pazienti adulti con epatite C cronica di genotipo da 1 a 6. Uno studio è stato condotto in pazienti naïve al trattamento, affetti da epatite C cronica di genotipo 1, 4, 5 o 6, in associazione con peginterferone alfa 2a e ribavirina e gli altri quattro studi sono stati condotti in pazienti con epatite C cronica di genotipo 2 o 3, in associazione con ribavirina, di cui uno in pazienti naïve al trattamento, uno in pazienti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone, uno in pazienti precedentemente trattati con un regime a base di interferone e uno in tutti i pazienti, indipendentemente dal loro trattamento precedente o dalla loro capacità di ricevere un trattamento a base di interferone. I pazienti inclusi in questi studi presentavano epatopatie compensate, inclusa la cirrosi. Sofosbuvir è stato somministrato a una dose di 400 mg una volta al giorno. La dose di ribavirina è stata di 1.000-1.200 mg al giorno, sulla base al peso corporeo, somministrata in due dosi separate, e la dose di peginterferone alfa 2a, dove applicabile, è stata di 180 μg alla settimana. In ogni studio, la durata del trattamento era prestabilita e non dipendente dai livelli di RNA-HCV dei pazienti (nessun algoritmo dipendente dalla risposta).

I valori plasmatici di RNA-HCV sono stati misurati durante gli studi clinici con il COBAS TaqMan HCV test (versione 2.0), utilizzato con il High Pure System. Il test aveva un limite inferiore di quantificazione (*lower limit of quantification*, LLOQ) di 25 UI/mL. In tutti gli studi, la risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response*, SVR) è stata l'*endpoint* primario per determinare la percentuale di guarigione da HCV, ed è stata definita come livelli di RNA-HCV inferiori al LLOQ, 12 settimane dopo il termine del trattamento (SVR12).

Studi clinici in pazienti con epatite C cronica di genotipo 1, 4, 5 e 6

Pazienti adulti naïve al trattamento – NEUTRINO (studio 110)
NEUTRINO è stato uno studio, in aperto, a braccio singolo, condotto su pazienti naïve al trattamento, con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 o 6, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con sofosbuvir in associazione con peginterferone alfa 2a e ribavirina.

I pazienti trattati (n = 327) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: da 19 a 70); il 64% dei pazienti era di sesso maschile; il 79% era di etnia bianca, il 17% di etnia nera; il 14% era di origine ispanica o latino-americana; l'indice di massa corporea medio era 29 kg/m^2 (intervallo: da 18 a 56 kg/m^2); il 78% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, maggiori di 6 log_{10} UI/mL; il 17% era affetto da cirrosi; l'89% aveva HCV di genotipo 1 e l'11% aveva HCV di genotipo 4, 5 o 6. La Tabella 7 riporta le percentuali di risposta per il gruppo in trattamento con sofosbuvir + peginterferone alfa + ribavirina.

Tabella 7: Percentuali di risposta nello studio NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 settimane (n = 327)
SVR12 complessiva	91% (296/327)
Risultati nei pazienti senza SVR12	
Insuccesso virologico durante il trattamento	0/327
Recidiva[a]	9% (28/326)
Altro[b]	1% (3/327)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

Le percentuali di risposta per sottogruppi selezionati sono riportate nella Tabella 8.

Tabella 8: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati nello studio NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 settimane (n = 327)
Genotipo	
Genotipo 1	90% (262/292)
Genotipo 4, 5 o 6	97% (34/35)
Cirrosi	
No	93% (253/273)
Sì	80% (43/54)
Etnia	
Nera	87% (47/54)
Non nera	91% (249/273)

Le percentuali di SVR12 sono state, al basale, similmente elevate nei pazienti con allele IL28B C/C [94/95 (99%)] e allele non-C/C (C/T o T/T) [202/232 (87%)].

27/28 pazienti con infezione da HCV di genotipo 4 hanno ottenuto la SVR12. In questo studio hanno ottenuto la SVR12 un solo soggetto con infezione da HCV di genotipo 5 e tutti i 6 pazienti con infezione da HCV di genotipo 6.

Studi clinici in pazienti con epatite C cronica di genotipo 2 e 3

Adulti naïve al trattamento - FISSION (studio 1231)
FISSION è stato uno studio randomizzato, in aperto, con controllo attivo, condotto su pazienti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 2 o 3, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con l'associazione sofosbuvir e ribavirina confrontato con un trattamento di 24 settimane con peginterferone alfa 2a e ribavirina. Le dosi di ribavirina utilizzate nei bracci sofosbuvir + ribavirina e peginterferone alfa 2a + ribavirina sono state, rispettivamente, 1.000-1.200 mg/die in base al peso corporeo e 800 mg/die indipendentemente dal peso corporeo. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 1:1 e stratificati in base alla cirrosi (presenza *versus* assenza), al genotipo HCV

(2 *versus* 3) e al livello di RNA-HCV al basale (<6 log_{10} UI/mL *versus* ≥6 log_{10} UI/mL). I pazienti con HCV di genotipo 2 o 3 sono stati arruolati con un rapporto di circa 1:3.

I pazienti trattati (n = 499) avevano un'età mediana di 50 anni (intervallo: da 19 a 77); il 66% dei pazienti era di sesso maschile; l'87% era di etnia bianca, il 3% di etnia nera; il 14% era di origine ispanica o latino-americana; l'indice di massa corporea medio era 28 kg/m^2 (intervallo: da 17 a 52 kg/m^2); il 57% aveva livelli di RNA-HCV al basale, maggiori di 6 log_{10} UI/mL; il 20% era affetto da cirrosi; il 72% aveva HCV di genotipo 3. La Tabella 9 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina e peginterferone alfa + ribavirina.

Tabella 9: Percentuali di risposta nello studio FISSION

	SOF+RBV 12 settimane (n = 256)[a]	**PEG+RBV 24 settimane (n = 243)**
SVR12 complessiva	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotipo 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotipo 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Risultati nei pazienti senza SVR12		
Insuccesso virologico durante il trattamento	<1% (1/256)	7% (18/243)
Recidiva[b]	30% (76/252)	21% (46/217)
Altro[c]	3% (8/256)	7% (17/243)

a. L'analisi di efficacia include 3 pazienti con infezione da HCV di genotipo 2/1 ricombinante.
b. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
c. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

La differenza in termini di percentuale complessiva di SVR12 tra i gruppi di trattamento con sofosbuvir + ribavirina e peginterferone alfa + ribavirina, è stata dello 0,3% (intervallo di confidenza al 95%: da -7,5% a 8,0%) e lo studio ha soddisfatto il criterio predefinito di non inferiorità.

Le percentuali di risposta, al basale, per i pazienti con cirrosi, sono riportate nella Tabella 10 in base al genotipo dell'HCV.

Tabella 10: Percentuali di SVR12 sulla base di cirrosi e genotipo nello studio FISSION

	Genotipo 2		**Genotipo 3**	
	SOF+RBV 12 settimane (n = 73)[a]	**PEG+RBV 24 settimane (n = 67)**	**SOF+RBV 12 settimane (n = 183)**	**PEG+RBV 24 settimane (n = 176)**
Cirrosi				
No	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Sì	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. L'analisi di efficacia include 3 pazienti con infezione da HCV di genotipo 2/1 ricombinante.

Adulti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone - POSITRON (studio 107)
POSITRON è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su pazienti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con sofosbuvir e ribavirina (n = 207), in confronto al placebo (n = 71). I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 3:1 e stratificati in base alla cirrosi (presenza *versus* assenza).

I pazienti trattati (n = 278) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: da 21 a 75); il 54% dei pazienti era di sesso maschile; il 91% era di etnia bianca, il 5% di etnia nera; l'11% era di origine ispanica o latino-americana; l'indice di massa corporea medio era 28 kg/m^2 (intervallo: da 18 a 53 kg/m^2); il 70% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, maggiori di 6 log_{10} UI/mL; il 16% era affetto

da cirrosi; il 49% aveva HCV di genotipo 3. La percentuale di pazienti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone era, rispettivamente, del 9%, 44% e 47%. La maggior parte dei pazienti non era mai stata trattata per l'HCV (81,3%). La Tabella 11 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina e placebo.

Tabella 11: Percentuali di risposta nello studio POSITRON

	SOF+RBV 12 settimane (n = 207)	**Placebo 12 settimane (n = 71)**
SVR12 complessiva	78% (161/207)	0/71
Genotipo 2	93% (101/109)	0/34
Genotipo 3	61% (60/98)	0/37
Risultati nei pazienti senza SVR12		
Insuccesso virologico durante il trattamento	0/207	97% (69/71)
Recidiva[a]	20% (42/205)	0/0
Altro[b]	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

La percentuale di SVR12 nel gruppo sofosbuvir + ribavirina è stata statisticamente significativa in confronto al placebo (p <0,001).

La Tabella 12 riporta l'analisi dei sottogruppi, in soggetti non eleggibili, intolleranti, non consenzienti, secondo il genotipo, in base a cirrosi e al trattamento con interferone.

Tabella 12: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati sulla base del genotipo nello studio POSITRON

	SOF+RBV 12 settimane	
	Genotipo 2 (n = 109)	**Genotipo 3 (n = 98)**
Cirrosi		
No	92% (85/92)	68% (57/84)
Sì	94% (16/17)	21% (3/14)
Trattamento con interferone		
Non eleggibili	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolleranti	100% (9/9)	50% (4/8)
Non consenzienti	95% (56/59)	53% (23/43)

Adulti precedentemente trattati - FUSION (studio 108)
FUSION è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su pazienti che non hanno ottenuto una SVR con il trattamento precedente a base di interferone (pazienti con recidiva o non responder), nel quale è stato valutato un trattamento di 12 o 16 settimane con sofosbuvir e ribavirina. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 1:1 e stratificati in base alla cirrosi (presenza *versus* assenza) e al genotipo HCV (2 *versus* 3).

I pazienti trattati (n = 201) avevano un'età mediana di 56 anni (intervallo: da 24 a 70); il 70% dei pazienti era di sesso maschile; l'87% era di etnia bianca, il 3% di etnia nera; il 9% era di origine ispanica o latino-americana; l'indice di massa corporea medio era 29 kg/m^2 (intervallo: da 19 a 44 kg/m^2); il 73% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, maggiori di 6 log_{10} UI/mL; il 34% era affetto da cirrosi; il 63% aveva HCV di genotipo 3; il 75% aveva già presentato una recidiva. La Tabella 13 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane e 16 settimane.

Tabella 13: Percentuali di risposta nello studio FUSION

	SOF+RBV 12 settimane (n = 103)[a]	**SOF+RBV 16 settimane (n = 98)[a]**
SVR12 complessiva	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotipo 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotipo 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Risultati nei pazienti senza SVR12		
Insuccesso virologico durante il trattamento	0/103	0/98
Recidiva[b]	48% (49/103)	29% (28/98)
Altro[c]	3% (3/103)	0/98

a. L'analisi di efficacia include 6 pazienti con infezione da HCV di genotipo 2/1 ricombinante.
b. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
c. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

La Tabella 14 riporta l'analisi dei sottogruppi sulla base del genotipo in termini di cirrosi e risposta a un precedente trattamento anti-HCV.

Tabella 14: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati sulla base del genotipo nello studio FUSION

	Genotipo 2		**Genotipo 3**	
	SOF+RBV 12 settimane (n = 39)	**SOF+RBV 16 settimane (n = 35)**	**SOF+RBV 12 settimane (n = 64)**	**SOF+RBV 16 settimane (n = 63)**
Cirrosi				
No	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Sì	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Risposta a un precedente trattamento anti-HCV				
Recidiva	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Non responder	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Adulti naïve al trattamento e precedentemente trattati – VALENCE (studio 133)
VALENCE è stato uno studio di fase 3 nel quale è stato valutato sofosbuvir in associazione con ribavirina somministrata in base al peso corporeo, per il trattamento dell'infezione da HCV di genotipo 2 o 3 in pazienti naïve al trattamento o in pazienti che non hanno ottenuto una SVR con il trattamento precedente a base di interferone, inclusi i pazienti con cirrosi compensata. Il disegno dello studio prevedeva un confronto diretto di sofosbuvir e ribavirina verso placebo per 12 settimane. Sulla base dei dati emergenti, tuttavia, lo studio non è più stato effettuato in cieco e tutti i pazienti con HCV di genotipo 2 hanno continuato a ricevere sofosbuvir e ribavirina per 12 settimane, mentre il trattamento dei pazienti con HCV di genotipo 3 è stato esteso a 24 settimane. Undici pazienti con HCV di genotipo 3 avevano già completato il trattamento di 12 settimane con sofosbuvir e ribavirina al momento della modifica.

I pazienti trattati (n = 419) avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: da 19 a 74); il 60% dei pazienti era di sesso maschile; l'indice di massa corporea mediano era 25 kg/m^2 (intervallo: da 17 a 44 kg/m^2); il livello medio di RNA-HCV, al basale, era 6,4 log_{10} UI/mL; il 21% era affetto da cirrosi; il 78% aveva HCV di genotipo 3; il 65% aveva già presentato una recidiva. La Tabella 15 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane e 24 settimane.

I pazienti che hanno ricevuto un placebo non sono stati inclusi nelle tabelle, in quanto nessuno di loro ha ottenuto la SVR12.

Tabella 15: Percentuali di risposta nello studio VALENCE

	Genotipo 2 SOF+RBV 12 settimane (n = 73)	**Genotipo 3 SOF+RBV 12 settimane (n = 11)**	**Genotipo 3 SOF+RBV 24 settimane (n = 250)**
SVR12 complessiva	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Risultati nei pazienti senza SVR12			
Insuccesso virologico durante il trattamento	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recidiva[a]	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Altro[b]	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

La Tabella 16 riporta l'analisi dei sottogruppi in base al genotipo in termini di cirrosi e all'esposizione a un precedente trattamento anti-HCV.

Tabella 16: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati sulla base del genotipo nello studio VALENCE

	Genotipo 2 SOF+RBV 12 settimane (n = 73)	**Genotipo 3 SOF+RBV 24 settimane (n = 250)**
Naïve al trattamento	97% (31/32)	93% (98/105)
Non cirrotici	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirrotici	100% (2/2)	92% (12/13)
Precedentemente trattati	90% (37/41)	77% (112/145)
Non cirrotici	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirrotici	88% (7/8)	60% (27/45)

Concordanza SVR12-SVR24
La concordanza tra SVR12 e SVR24 (SVR a 24 settimane dopo il termine del trattamento), dopo terapia con sofosbuvir in associazione con ribavirina, o ribavirina e interferone pegilato, evidenzia un valore predittivo positivo del 99% e un valore predittivo negativo del 99%.

Efficacia e sicurezza clinica in popolazioni particolari

Pazienti adulti con coinfezione HCV/HIV - PHOTON-1 (studio 123)
Sofosbuvir è stato valutato in uno studio clinico, in aperto, condotto su pazienti con epatite C cronica di genotipo 1, 2 o 3 e con coinfezione da HIV-1, volto a determinare l'efficacia e la sicurezza clinica di 12 o 24 settimane di trattamento con sofosbuvir e ribavirina. I pazienti con genotipo 2 e 3 erano naïve al trattamento o precedentemente trattati, mentre i pazienti con genotipo 1 erano naïve a un trattamento precedente. La durata del trattamento è stata di 12 settimane nei pazienti naïve al trattamento, con infezione da HCV di genotipo 2 o 3, e di 24 settimane nei pazienti precedentemente trattati, con infezione da HCV di genotipo 3, oltre che nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1. I pazienti hanno ricevuto giornalmente 400 mg di sofosbuvir e sulla base del peso corporeo ribavirina (1.000 mg per i pazienti di peso inferiore a 75 kg o 1.200 mg per i pazienti di peso pari o superiore a 75 kg). I pazienti non erano sottoposti a terapia antiretrovirale e presentavano una conta di cellule CD4+ superiore a 500 cellule/mm^3, oppure presentavano soppressione virologica di HIV-1 e una conta di cellule CD4+ superiore a 200 cellule/mm^3. Al momento dell'arruolamento nello studio, il 95% dei pazienti ricevava una terapia antiretrovirale. Sono disponibili dati preliminari di SVR12 per 210 pazienti.

La Tabella 17 presenta le percentuali di risposta sulla base del genotipo e dell'esposizione a un precedente trattamento anti-HCV.

Tabella 17: Percentuali di risposta nello studio PHOTON-1

	Genotipo 2/3, naïve al trattamento SOF+RBV 12 settimane (n = 68)	**Genotipo 2/3, precedentemente trattati SOF+RBV 24 settimane (n = 28)**	**Genotipo 1 naïve al trattamento SOF+RBV 24 settimane (n = 114)**
SVR12 complessiva	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Risultati nei pazienti senza SVR12			
Insuccesso virologico durante il trattamento	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recidiva[a]	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Altro[b]	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

La Tabella 18 riporta l'analisi del sottogruppo con cirrosi, sulla base del genotipo.

Tabella 18: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati in base al genotipo nello studio PHOTON-1

	HCV genotipo 2		**HCV genotipo 3**	
	SOF+RBV 12 settimane NT (n = 26)	**SOF+RBV 24 settimane PT (n = 15)**	**SOF+RBV 12 settimane NT (n = 42)**	**SOF+RBV 24 settimane PT (n = 13)**
Globale	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Non cirrosi	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Cirrosi	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

NT = naive al trattamento; PT = precedentemente trattati.

Pazienti adulti in attesa di trapianto di fegato – Studio 2025
Sofosbuvir è stato studiato in pazienti con infezione da HCV in attesa di trapianto di fegato, in uno studio clinico in aperto volto a determinare la sicurezza e l'efficacia di sofosbuvir e ribavirina somministrati prima del trapianto, allo scopo di prevenire una re-infezione da HCV post-trapianto. L'*endpoint* primario dello studio è stata la risposta virologica post-trapianto (*post-transplant virologic response*, pTVR, RNA-HCV <LLOQ, 12 settimane dopo il trapianto). I pazienti con infezione da HCV, indipendentemente dal genotipo, affetti da carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC) e soddisfacenti i criteri di MILANO, hanno ricevuto 400 mg di sofosbuvir e 1.000-1.200 mg di ribavirina al giorno per un massimo di 24 settimane, successivamente aumentate a 48 settimane, o fino al trapianto di fegato, a seconda di quale evento si fosse verificato prima. Un'analisi preliminare *(ad interim)* è stata condotta su 61 pazienti trattati con sofosbuvir e ribavirina; la maggior parte presentava HCV di genotipo 1, 44 pazienti erano affetti da insufficienza epatica di classe A secondo CPT e 17 pazienti erano affetti da insufficienza epatica di classe B secondo CPT. Di questi 61 pazienti, 44 sono stati sottoposti a trapianto di fegato dopo un periodo massimo di 48 settimane di trattamento con sofosbuvir e ribavirina; 41 avevano RNA-HCV <LLOQ al momento del trapianto. Le percentuali di risposta virologica dei 41 pazienti sottoposti a trapianto con RNA-HCV <LLOQ sono riportate nella Tabella 19. La durata della soppressione virale prima del trapianto era il principale fattore predittivo di pTVR nei pazienti con RNA-HCV <LLOQ al momento del trapianto.

Tabella 19: Risposta virologica post-trapianto in pazienti con RNA-HCV <LLOQ, al momento del trapianto di fegato

	Settimana 12 post-trapianto (pTVR)[b]
Risposta virologica nei pazienti valutabili[a]	23/37 (62%)

a. I pazienti valutabili sono, per definizione, coloro che hanno raggiunto l'intervallo di osservazione specificato al momento dell'analisi preliminare.
b. pTVR: risposta virologica post-trapianto (RNA-HCV <LLOQ 12 settimane dopo la procedura).

Nei pazienti che hanno interrotto la terapia dopo 24 settimane, in base al protocollo, il tasso di recidive è stato di 11/15.

Riceventi adulti di trapianto di fegato - Studio 0126
Sofosbuvir è stato studiato in uno studio clinico, in aperto, volto a determinare la sicurezza e l'efficacia di 24 settimane di trattamento con sofosbuvir e ribavirina nei riceventi trapianto di fegato con epatite C cronica. I pazienti eleggibili erano di età pari o superiore a 18 anni ed erano stati sottoposti a trapianto di fegato da 6 a 150 mesi prima dello screening. I pazienti avevano RNA-HCV $\geq 10^4$ UI/mL allo screening e documentata evidenza di infezione da HCV cronica prima del trapianto. La dose iniziale di ribavirina è stata di 400 mg, suddivisa in due dosi giornaliere. Se i pazienti mantenevano livelli di emoglobina ≥12 g/dL, la dose di ribavirina veniva aumentata alle settimane 2, 4 e a intervalli massimi di 4 settimane fino a raggiungere la dose idonea sulla base del peso corporeo (1.000 mg al giorno nei pazienti di peso inferiore a 75 kg, 1.200 mg al giorno nei pazienti di peso pari o superiore a 75 kg). La dose mediana di ribavirina è stata di 600 mg-800 mg al giorno alle settimane 4-24.

Sono stati arruolati quaranta pazienti (33 con infezione da HCV di genotipo 1, 6 con infezione da HCV di genotipo 3 e 1 con infezione da HCV di genotipo 4), in 35 dei quali era fallita una terapia precedente a base di interferone, mentre 16 di essi erano affetti da cirrosi. Ventotto pazienti su 40 (70%) hanno ottenuto la SVR12: 22/33 (73%) con infezione da HCV di genotipo 1, 6/6 (100%) con infezione da HCV di genotipo 3 e 0/1 (0%) con infezione da HCV di genotipo 4. Tutti i pazienti che hanno ottenuto la SVR12 hanno ottenuto la SVR24 e la SVR48.

Panoramica dei risultati sulla base del regime terapeutico e della durata del trattamento, confronto tra studi

Le tabelle seguenti (dalla Tabella 20 alla Tabella 23) presentano i dati relativi al dosaggio evidenziati in studi di fase 2 e di fase 3, per aiutare i medici a determinare il miglior regime per i singoli pazienti.

Tabella 20: Risultati sulla base del regime terapeutico e della durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 1

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	**Regime/Durata**	**Sottogruppo**	**Percentuali di SVR12 (n/N)**
Naïve al trattamento[a] (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	90% (262/292)
		Genotipo 1a	92% (206/225)
		Genotipo 1b	83% (55/66)
		Non cirrosi	93% (253/273)
		Cirrosi	80% (43/54)
Naïve al trattamento e con co-infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 settimane	Globale	76% (87/114)
		Genotipo 1a	82% (74/90)
		Genotipo 1b	54% (13/24)
		Non cirrosi	77% (84/109)
		Cirrosi	60% (3/5)

Naïve al trattamento (QUANTUM[b] e 11-1-0258[b])	SOF+RBV 24 settimane	Globale[c]	65% (104/159)
		Genotipo 1a[c]	69% (84/121)
		Genotipo 1b[c]	53% (20/38)
		Non cirrosi[c]	68% (100/148)
		Cirrosi[c]	36% (4/11)

n = numero di pazienti con risposta SVR12; N = numero totale di pazienti per gruppo.

a. Per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, precedentemente trattati, non esistono dati relativi all'associazione di sofosbuvir, peginterferone alfa e ribavirina. Si deve prendere in considerazione la possibilità di trattare questi pazienti e di estendere la durata della terapia con sofosbuvir, peginterferone alfa e ribavirina oltre le 12 settimane e fino a 24 settimane, specialmente per i sottogruppi che presentano uno o più fattori storicamente associati a bassi tassi di risposta alle terapie a base di interferone (precedente assenza di risposta alla terapia con peginterferone alfa e ribavirina, fibrosi/cirrosi avanzata, concentrazioni virali basali elevate, etnia nera, genotipo IL28B non-CC).
b. Studi esplorativi o di fase 2. I risultati devono essere interpretati con cautela, in quanto i numeri dei soggetti sono piccoli e le percentuali di SVR possono essere influenzate dalla selezione dei pazienti.
c. Dati riassuntivi di entrambi gli studi.

Tabella 21: Risultati sulla base del regime terapeutico e della durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 2

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento (FISSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	95% (69/73)
		Non cirrosi	97% (59/61)
		Cirrosi	83% (10/12)
Intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone (POSITRON)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	93% (101/109)
		Non cirrosi	92% (85/92)
		Cirrosi	94% (16/17)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	82% (32/39)
		Non cirrosi	90% (26/29)
		Cirrosi	60% (6/10)
Naïve al trattamento (VALENCE)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	97% (31/32)
		Non cirrosi	97% (29/30)
		Cirrosi	100% (2/2)
Precedentemente trattati (VALENCE)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	90% (37/41)
		Non cirrosi	91% (30/33)
		Cirrosi	88% (7/8)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 16 settimane	Globale	89% (31/35)
		Non cirrosi	92% (24/26)
		Cirrosi	78% (7/9)
Naïve al trattamento e con coinfezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	88% (23/26)
		Non cirrosi	88% (22/25)
		Cirrosi	100% (1/1)
Precedentemente trattati e con coinfezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 settimane	Globale[a]	93% (14/15)
		Non cirrosi[a]	92% (12/13)
		Cirrosi[a]	100% (2/2)
Naïve al trattamento (ELECTRON[b] e PROTON[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale[c]	96% (25/26)
Precedentemente trattati (LONESTAR-2[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	96% (22/23)
		Non cirrosi	100% (9/9)
		Cirrosi	93% (13/14)

n = numero di pazienti con risposta SVR12; N = numero totale di pazienti per gruppo.

a. Questi dati sono preliminari.
b. Studi esplorativi o di fase 2. I risultati devono essere interpretati con cautela, in quanto i numeri dei soggetti sono piccoli e le percentuali di SVR possono essere influenzate dalla selezione dei pazienti. Nello studio ELECTRON (N = 11), la durata del trattamento con peginterferone alfa in associazione con sofosbuvir + ribavirina è stata compresa tra 4 e 12 settimane.
c. In questi due studi tutti i pazienti non erano cirrotici.

Tabella 22: Risultati sulla base del regime terapeutico e della durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 3

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento (FISSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	56% (102/183)
		Non cirrosi	61% (89/145)
		Cirrosi	34% (13/38)
Intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone (POSITRON)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	61% (60/98)
		Non cirrosi	68% (57/84)
		Cirrosi	21% (3/14)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	30% (19/64)
		Non cirrosi	37% (14/38)
		Cirrosi	19% (5/26)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 16 settimane	Globale	62% (39/63)
		Non cirrosi	63% (25/40)
		Cirrosi	61% (14/23)
Naïve al trattamento (VALENCE)	SOF+RBV 24 settimane	Globale	93% (98/105)
		Non cirrosi	94% (86/92)
		Cirrosi	92% (12/13)
Precedentemente trattati (VALENCE)	SOF+RBV 24 settimane	Globale	77% (112/145)
		Non cirrosi	85% (85/100)
		Cirrosi	60% (27/45)
Naïve al trattamento e con coinfezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	67% (28/42)
		Non cirrosi	67% (24/36)
		Cirrosi	67% (4/6)
Precedentemente trattati e con coinfezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 settimane	Globale[a]	92% (12/13)
		Non cirrosi[a]	100% (8/8)
		Cirrosi[a]	80% (4/5)
Naïve al trattamento (ELECTRON[b] e PROTON[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale[c]	97% (38/39)
Precedentemente trattati (LONESTAR-2[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	83% (20/24)
		Non cirrosi	83% (10/12)
		Cirrosi	83% (10/12)

n = numero di pazienti con risposta SVR12; N = numero totale di pazienti per gruppo.

a. Questi dati sono preliminari.
b. Studi esplorativi o di fase 2. I risultati devono essere interpretati con cautela, in quanto i numeri dei soggetti sono piccoli e le percentuali di SVR possono essere influenzate dalla selezione dei pazienti. Nello studio ELECTRON (N = 11), la durata del trattamento con peginterferone alfa in associazione con sofosbuvir + ribavirina è stata compresa tra 4 e 12 settimane.
c. In questi due studi tutti i pazienti non erano cirrotici.

Tabella 23: Risultati sulla base del regime terapeutico e della durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 4, 5 o 6

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	97% (34/35)
		Non cirrosi	100% (33/33)
		Cirrosi	50% (1/2)

n = numero di pazienti con risposta SVR12; N = numero totale di pazienti per gruppo.

Pazienti con compromissione renale

Lo studio 0154 era uno studio clinico in aperto che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di 24 settimane di trattamento con sofosbuvir in associazione con ribavirina in 20 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 o 3 con compromissione renale severa che non necessitava di dialisi. Dopo il trattamento con sofosbuvir 200 mg o 400 mg in associazione con ribavirina, il tasso di SVR12 nei pazienti con ESRD era, rispettivamente, del 40% e del 60%. Nello studio 0154 sono state anche studiate la sicurezza e l'efficacia di 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in

18 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 con compromissione renale severa che non richiedeva dialisi. Al basale, due pazienti presentavano cirrosi e l'eGFR media era di 24,9 mL/min (range da 9,0 a 39,6). Il tasso di SVR12 ha raggiunto il 100% (18/18) dei pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir.

Lo studio 4063 era uno studio clinico in aperto che ha valutato l'associazione a dose fissa di sofosbuvir e ledipasvir in 95 pazienti con infezione da HCV con ESRD che necessitava di dialisi. I tassi di SVR nei gruppi di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir per 8, 12 e 24 settimane erano, rispettivamente, del 93% (42/45), 100% (31/31) e 79% (15/19). Dei sette pazienti che non raggiunsero la SVR12, nessuno ha avuto un fallimento virologico o una recidiva.

Lo studio 4062 era uno studio clinico in aperto che ha valutato l'associazione a dose fissa di sofosbuvir e velpatasvir in 59 pazienti con infezione da HCV e con ESRD che necessitava di dialisi. Il tasso di SVR era del 95% (56/59); dei tre pazienti che non raggiunsero la SVR12, uno aveva completato il trattamento con sofosbuvir e velpatasvir e ha avuto una recidiva.

Popolazione pediatrica
L'efficacia di sofosbuvir nei pazienti con infezione da HCV di età pari o superiore a 3 anni è stata analizzata nell'ambito di una sperimentazione clinica di fase 2 in aperto, che ha arruolato 106 pazienti con infezione da HCV cronica di genotipo 2 (n = 31) o genotipo 3 (n = 75). Nella sperimentazione, i pazienti con infezione da HCV di genotipo 2 o 3 sono stati trattati con sofosbuvir in associazione con ribavirina, rispettivamente, per 12 o 24 settimane.

Pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni:
Sofosbuvir è stato valutato in 52 pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni con infezione da HCV di genotipo 2 (n = 13) o genotipo 3 (n = 39). L'età mediana era di 15 anni (intervallo: da 12 a 17); il 40% dei pazienti era di sesso femminile; il 90% era di etnia bianca, il 4% di etnia nera, il 2% di etnia asiatica e il 4% di origine ispanico/latina; il peso corporeo medio era 60,4 kg (intervallo:da 29,6 a 75,6 kg); il 17% dei pazienti era stato precedentemente trattato; il 65% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, pari o superiori a 800.000 UI/mL; nessun paziente aveva cirrosi nota. La maggior parte dei pazienti (69%) era stata infettata attraverso trasmissione verticale.

La percentuale complessiva di SVR12 era pari al 98% (100% [13/13] nei pazienti con genotipo 2 e 97% [38/39] nei pazienti con genotipo 3). Durante il trattamento, nessuno dei pazienti ha presentato un insuccesso virologico o recidiva; un paziente con infezione da HCV di genotipo 3 ha ottenuto la SVR4 ma non si è presentato per la visita della SVR12.

Pazienti di età compresa tra 6 e <12 anni:
Sofosbuvir è stato analizzato in 41 pazienti di età compresa tra 6 e <12 anni con infezione da HCV di genotipo 2 (n = 13) o genotipo 3 (n = 28). L'età mediana era di 9 anni (intervallo: da 6 a 11); il 73% dei pazienti era di sesso femminile; il 71% era di etnia bianca, il 20% di etnia asiatica e il 15% di origine ispanico/latina; il peso corporeo medio era 33,7 kg (intervallo: da 15,1 a 80,0 kg); il 98% dei pazienti era naïve al trattamento; il 46% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, pari o superiori a 800.000 UI/mL; nessun paziente aveva cirrosi nota. La maggior parte dei pazienti (98%) era stata infettata attraverso trasmissione verticale.

La percentuale di SVR12 era pari al 100% (100% [13/13] nei pazienti con genotipo 2 e 100% [28/28] nei pazienti con genotipo 3). Durante il trattamento, nessuno dei pazienti ha presentato un insuccesso virologico o recidiva.

Pazienti di età compresa tra 3 e <6 anni:
Sofosbuvir è stato valutato in 13 pazienti di età compresa tra 3 e <6 anni con infezione da HCV di genotipo 2 (n = 5) o genotipo 3 (n = 8). L'età mediana era di 4 anni (intervallo: da 3 a 5); il 77% dei pazienti era di sesso femminile; il 69% era di etnia bianca, l'8% di etnia nera, l'8% di etnia asiatica e l'8% di origine ispanico/latina; il peso corporeo medio era 16,8 kg (intervallo: da 13,0 a 19,2 kg); il 100% dei pazienti era naïve al trattamento; il 23% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, pari o superiori a 800.000 UI/mL; nessun paziente aveva cirrosi nota. La maggior parte dei pazienti (85%) era stata infettata attraverso trasmissione verticale.

La percentuale complessiva di SVR12 era pari al 92% (80% [4/5] nei pazienti con genotipo 2 e 100% [8/8] nei pazienti con genotipo 3). Durante il trattamento, nessuno dei pazienti ha presentato un insuccesso virologico o recidiva; un paziente con infezione da HCV di genotipo 2 ha interrotto prematuramente il trattamento dello studio dopo tre giorni a causa di sapore anormale del medicinale e non si è presentato per la visita post-trattamento alla settimana 12.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico che viene ampiamente metabolizzato. Il metabolita attivo si forma negli epatociti e non viene osservato nel plasma. Il principale metabolita (>90%), GS-331007, è inattivo e si forma attraverso vie sequenziali e parallele alla formazione del metabolita attivo.

Assorbimento

Le proprietà farmacocinetiche di sofosbuvir e del principale metabolita circolante GS-331007 sono state determinate in soggetti adulti sani e in pazienti affetti da epatite C cronica. Dopo somministrazione orale, sofosbuvir è stato assorbito rapidamente e il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato ~0,5-2 ore dopo la somministrazione, indipendentemente dal livello di dose. Il picco di concentrazione plasmatica di GS-331007 è stato osservato da 2 a 4 ore dopo la somministrazione. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, in pazienti con infezione da HCV di genotipo da 1 a 6 (n = 986) allo stato stazionario, l'AUC_{0-24} di sofosbuvir e di GS-331007 è stata, rispettivamente, di 1.010 ng•h/mL e di 7.200 ng•h/mL. In confronto ai soggetti sani (n = 284), nei pazienti con infezione da HCV. l'AUC_{0-24} di sofosbuvir e di GS-331007 è stata, rispettivamente, superiore del 57% e inferiore del 39%.

Effetti dell'assunzione di cibo
Rispetto all'assunzione a digiuno, la somministrazione di una dose singola di sofosbuvir con un pasto standardizzato a elevato contenuto lipidico ha rallentato la velocità di assorbimento di sofosbuvir. L'entità dell'assorbimento di sofosbuvir è aumentata di circa 1,8 volte, con un effetto limitato sul picco di concentrazione. L'esposizione a GS-331007 non è risultata modificata in presenza di un pasto a elevato contenuto lipidico.

Distribuzione

Sofosbuvir non è un substrato per i trasportatori di captazione epatici, del polipeptide trasportatore di anioni organici (*organic anion-transporting polypetide*, OATP) 1B1 o 1B3 e del trasportatore di cationi organici (*organic cation transporter*, OCT) 1. Anche se soggetto a secrezione tubulare attiva, GS-331007 non è un substrato dei trasportatori renali come il trasportatore di anioni organici (*organic anion transporter*, OAT) 1 o 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP o MATE1. Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori dei trasportatori dei farmaci P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. GS-331007 non è un inibitore di OAT1, OCT2 e MATE1.

Sofosbuvir è legato per l'85% circa alle proteine plasmatiche umane (dati *ex vivo*) e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 1 µg/mL e 20 µg/mL. Il legame proteico di GS-331007 nel plasma umano è risultato minimo. Dopo una dose singola da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del ^{14}C è stato di circa 0,7.

Biotrasformazione

Sofosbuvir è ampiamente metabolizzato nel fegato a formare l'analogo nucleosidico trifosfato GS-461203, farmacologicamente attivo. La via di attivazione metabolica coinvolge l'idrolisi sequenziale del residuo estere carbossilico, catalizzata dagli enzimi umani catepsina A (CatA) o carbossilesterasi 1 (CES1) e il clivaggio del fosforamidato da parte della proteina legante il nucleotide HINT1 (*histidine triad nucleotide-binding protein 1*), seguito da fosforilazione da parte della via di biosintesi del nucleotide pirimidinico. La defosforilazione induce la formazione del metabolita

nucleosidico GS-331007, che non può essere ri-fosforilato in misura efficace e non possiede alcuna attività anti-HCV *in vitro*. Sofosbuvir e GS-331007 non sono substrati o inibitori degli enzimi UGT1A1 o CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6.

Dopo una singola dose orale da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir, sofosbuvir e GS-331007 sono stati responsabili, rispettivamente, del 4% e >90% circa dell'esposizione sistemica correlata al farmaco (somma dell'AUC corretta per il peso molecolare di sofosbuvir e dei suoi metaboliti).

Eliminazione

Dopo una singola dose orale da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir, il recupero totale medio della dose è stato superiore al 92% e costituito, rispettivamente, all'80%, 14% e 2,5% circa, dal recupero nelle urine, nelle feci e nell'aria espirata. La maggior parte della dose di sofosbuvir recuperata nelle urine è stata costituita da GS-331007 (78%), mentre il 3,5% è stato recuperato sotto forma di sofosbuvir. Questi dati indicano che la clearance renale è la via di eliminazione principale di GS-331007 e che una percentuale elevata è secreta attivamente. L'emivita terminale mediana di sofosbuvir e GS-331007 è stata, rispettivamente, di 0,4 e 27 ore.

Linearità/Non linearità

La linearità di dose di sofosbuvir e del suo metabolita principale, GS-331007, è stata determinata in soggetti sani a digiuno. Nell'intervallo di dosi compreso tra 200 mg e 400 mg, le AUC di sofosbuvir e GS-331007 sono pressoché proporzionali alla dose.

Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

Genere ed etnia
Per sofosbuvir e GS-331007 non sono state riscontrate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti dovute al genere o all'etnia.

Anziani
L'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV, ha evidenziato che, nella fascia d'età analizzata (19-75 anni), l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007. Gli studi clinici condotti con sofosbuvir hanno incluso 65 pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Le percentuali di risposta osservate nei pazienti di età superiore ai 65 anni sono state simili a quelle dei pazienti più giovani in tutti i gruppi di trattamento.

Compromissione renale
La Tabella 24 riassume gli effetti dei vari gradi di compromissione renale (CR) sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007 rispetto a soggetti con funzione renale normale, che sono descritti nel paragrafo seguente.

Tabella 24: Effetti dei vari gradi di compromissione renale sulle esposizioni (AUC) a sofosbuvir e GS-331007 rispetto a soggetti con funzione renale normale

	Soggetti HCV negativi					**Soggetti con infezione da HCV**	
	CR lieve (eGFR ≥50 e <80 mL/min/ 1,73m^2)	CR moderata (eGFR ≥30 e <50 mL/min/ 1,73m^2)	CR severa (eGFR <30 mL/min/ 1,73m^2)	ESRD che richiedeva dialisi		CR severa (eGFR <30 mL/min/ 1,73m^2)	ESRD che richiedeva dialisi
				Dosato 1 ora prima della dialisi	Dosato 1 ora dopo la dialisi		
Sofosbuvir	↑1,6 volte	↑2,1 volte	↑2,7 volte	↑1,3 volte	↑1,6 volte	↑~2 volte	↑1,9 volte
GS-331007	↑1,6 volte	↑1,9 volte	↑5,5 volte	↑≥10 volte	↑≥20 volte	↑~7 volte	↑21 volte

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata dopo la somministrazione di una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, in pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale lieve (eGFR ≥50 e <80 mL/min/1,73m^2), moderata (eGFR ≥30 e <50 mL/min/1,73m^2) e severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2) e in pazienti con ESRD e necessità di emodialisi, in confronto ai pazienti adulti con funzione renale normale (eGFR >80 mL/min/1,73 m^2). GS-331007 è rimosso con successo tramite emodialisi con un coefficiente di estrazione del 53% circa. Dopo una singola dose di 400 mg di sofosbuvir, un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% della dose di sofosbuvir somministrata.

Nei pazienti adulti con infezione da HCV con compromissione renale severa trattati con sofosbuvir 200 mg e ribavirina (n = 10) o con sofosbuvir 400 mg e ribavirina (n = 10) per 24 settimane, oppure con ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) per 12 settimane, la farmacocinetica di sofosbuvir e di GS-331007 era in linea con quella osservata nei pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale severa.

La farmacocinetica di sofosbuvir e di GS-331007 è stata studiata in pazienti adulti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi trattati con ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) per 8, 12 o 24 settimane oppure con sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) per 12 settimane, ed è stata confrontata con la farmacocinetica nei pazienti senza compromissione renale degli studi clinici di fase 2/3 su ledipasvir/sofosbuvir e sofosbuvir/velpatasvir (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica
La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata dopo la somministrazione di 400 mg di sofosbuvir per 7 giorni in pazienti adulti con infezione da HCV e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). In confronto ai pazienti con funzione epatica normale, l'AUC_{0-24} di sofosbuvir è stata superiore, rispettivamente, del 126% e 143%, in caso di compromissione epatica moderata e severa, mentre l'AUC_{0-24} di GS-331007 è stata superiore, rispettivamente, del 18% e 9%. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti adulti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007. Non è raccomandato alcun adattamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni, le esposizioni a sofosbuvir e GS-331007 erano simili a quelle degli adulti ottenute dagli studi di fase 2/3 dopo la somministrazione di sofosbuvir. La farmacocinetica di sofosbuvir e GS-331007 non è stata stabilita nei pazienti pediatrici di età a 3 anni (vedere paragrafo 4.2).

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

È stato dimostrato che l'efficacia, in termini di risposta virologica rapida, è correlata all'esposizione a sofosbuvir oltre che a GS-331007. Non è però stato evidenziato che queste entità siano marcatori surrogati generali di efficacia (SVR12) alla dose terapeutica di 400 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicologia a dosi ripetute sul ratto e sul cane, dosi elevate di una miscela diastereomerica 1:1 hanno causato effetti avversi epatici (cane) e cardiaci (ratto) e reazioni gastrointestinali (cane). Non è stato possibile rilevare l'esposizione a sofosbuvir in studi su roditori probabilmente a causa dell'elevata attività delle esterasi; l'esposizione al principale metabolita GS-331007 alla dose avversa è stata tuttavia superiore di 29 volte (ratto) e 123 volte (cane), rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir. In studi di tossicità cronica, non sono stati osservati effetti epatici e cardiaci a seguito di esposizioni superiori di 9 volte (ratto) e 27 volte (cane), rispetto all'esposizione clinica.

Sofosbuvir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo,* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con l'utilizzo di linfociti umani del sangue periferico e test del micronucleo nel topo *in vivo*.

Studi di cancerogenicità sul topo e sul ratto non indicano alcun potenziale cancerogeno di sofosbuvir, somministrato a dosi fino a 600 mg/kg/die nel topo e a 750 mg/kg/die nel ratto. L'esposizione a GS-331007 in questi studi è stata superiore fino a 30 volte (topo) e 15 volte (ratto), rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir.

Sofosbuvir non ha avuto effetti sulla vitalità embrio-fetale o sulla fertilità nel ratto e non è stato teratogeno in studi sullo sviluppo del ratto e del coniglio. Non sono stati riferiti effetti avversi sul comportamento, sulla riproduzione o sullo sviluppo della prole nel ratto. In studi sul coniglio, l'esposizione a sofosbuvir è stata superiore di 9 volte rispetto all'esposizione clinica prevista. In studi sul ratto non è stato possibile determinare l'esposizione a sofosbuvir, ma i margini di esposizione basati sul principale metabolita umano erano compresi tra 8 e 28 volte l'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir.

Il materiale derivato da sofosbuvir ha attraversato la placenta in ratte gravide e nel latte di ratte che allattavano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Polivinil alcool
Titanio diossido
Macrogol
Talco
Ferro ossido giallo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

6 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Sovaldi da 400 mg sono disponibili in flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino, contenenti 28 compresse rivestite con film, con gel di silice come agente essiccante e spirale in poliestere.

Le compresse di Sovaldi da 200 mg sono disponibili in flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino, contenenti 28 compresse rivestite con film e spirale in poliestere.

Sono disponibili le seguenti confezioni:
- scatole esterne contenenti 1 flacone da 28 compresse rivestite con film
- solo per le compresse da 400 mg, scatole esterne contenenti 84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/894/001-
EU/1/13/894/002
EU/1/13/894/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2014
Data più recente di rinnovo: 17 settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sovaldi 150 mg granulato rivestito in bustina
Sovaldi 200 mg granulato rivestito in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sovaldi 150 mg granulato rivestito in bustina

Ogni bustina contiene 150 mg di sofosbuvir.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni bustina da 150 mg contiene 173 mg di lattosio (come monoidrato).

Sovaldi 200 mg granulato rivestito in bustina

Ogni bustina contiene 200 mg di sofosbuvir.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni bustina da 200 mg contiene 231 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato rivestito in bustina.

Granulato da bianco a biancastro rivestito in bustina.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sovaldi è indicato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) nei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per il genotipo del virus dell'epatite C (HCV), vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Sovaldi deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da CHC.

Posologia

La dose raccomandata di Sovaldi nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni è in base al peso corporeo (come indicato nella Tabella 2). Sovaldi deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

Sovaldi deve essere usato in associazione ad altri medicinali. La monoterapia con Sovaldi non è raccomandata (vedere paragrafo 5.1). Si rimanda anche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto

dei medicinali usati in associazione con Sovaldi. Il(i) medicinale(i) raccomandato(i) da somministrare insieme con Sovaldi e la durata del trattamento per la terapia di associazione sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1: Medicinale(i) raccomandato(i) da somministrare insieme con Sovaldi e durata del trattamento per la terapia di associazione con Sovaldi in adulti e pazienti pediatrici

Popolazione di pazienti*	Trattamento	Durata
Pazienti adulti con CHC di genotipo 1, 4, 5 o 6	Sovaldi + ribavirina[c] + peginterferone alfa	12 settimane[a, b]
	Sovaldi + ribavirina[c] Da utilizzare solo per i pazienti non eleggibili o intolleranti a peginterferone alfa (vedere paragrafo 4.4)	24 settimane
Pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni con CHC di genotipo 2	Sovaldi[d] + ribavirina[c,e]	12 settimane[b]
Pazienti adulti con CHC di genotipo 3	Sovaldi + ribavirina[c] + peginterferone alfa	12 settimane[b]
	Sovaldi + ribavirina[c]	24 settimane
Pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni con CHC di genotipo 3	Sovaldi[d] + ribavirina[e]	24 settimane
Pazienti adulti con CHC in attesa di trapianto di fegato	Sovaldi + ribavirina[c]	Fino al trapianto di fegato[f]

* Include i pazienti con co-infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

a. Per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati, non esistono dati relativi all'associazione di Sovaldi, ribavirina e peginterferone alfa (vedere paragrafo 4.4).
b. Si deve prendere in considerazione la possibilità di estendere la durata della terapia oltre 12 settimane e fino a 24 settimane, specialmente per i sottogruppi che presentano uno o più fattori storicamente associati a bassi tassi di risposta alle terapie a base di interferone (ad es. fibrosi/cirrosi avanzata, concentrazioni virali basali elevate, etnia nera, genotipo IL28B non-CC, precedente assenza di risposta alla terapia con peginterferone alfa e ribavirina).
c. Adulti: dose di ribavirina sulla base del peso corporeo (<75 kg = 1.000 mg e ≥75 kg = 1.200 mg); somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, con del cibo. Pazienti pediatrici: per le raccomandazioni riguardo al dosaggio di ribavirinavedere la Tabella 3 sotto riportata .
d. Vedere la Tabella 2 per le raccomandazioni riguardo al dosaggio di Sovaldi in base al peso corporeo nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni.
e. Vedere la Tabella 3 per le raccomandazioni sriguardo al dosaggio di ribavirina in base al peso corporeo nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni.
f. Vedere Popolazioni particolari di pazienti: Pazienti in attesa di trapianto di fegato.

Tabella 2: Dosaggio nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni che assumono Sovaldi granulato orale*

Peso corporeo (kg)	Dosaggio di Sovaldi granulato orale	Dose giornaliera di sofosbuvir
≥35	due bustine di granulato da 200 mg una volta al giorno	400 mg/giorno
tra 17 e <35	una bustina di granulato da 200 mg una volta al giorno	200 mg/giorno
<17	una bustina di granulato da 150 mg una volta al giorno	150 mg/giorno

* Sovaldi è disponibile anche come compresse rivestite con film per l'uso nei pazienti pediatrici con CHC di età pari o superiore a 3 anni (vedere paragrafo 5.1). Per ulteriori informazioni si rimanda al Riassunto delle caratteristiche di Sovaldi compresse da 200 mg o 400 mg.

Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni si raccomanda la dose di ribavirina seguente, suddivisa in due dosi giornaliere e somministrata con del cibo:

Tabella 3: Guida per il dosaggio di ribavirina quando somministrata in associazione con Sovaldi nei pazienti pediatrici con infezione da HCV di età pari o superiore a 3 anni.

Peso corporeo (kg)	Dose di ribavirina*
< 47	15 mg/kg/giorno
47-49	600 mg/giorno
50-65	800 mg/giorno
66-80	1.000 mg/giorno
> 81	1.200 mg/giorno

* La dose giornaliera di ribavirina si basa sul peso corporeo e deve essere somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, da assumersi con il cibo.

Per quanto riguarda la somministrazione in associazione con altri antivirali ad azione diretta nei confronti dell'HCV, vedere paragrafo 4.4.

Modifiche della dose negli adulti
Non è raccomandata una riduzione della dose di Sovaldi.

Qualora sofosbuvir sia usato in associazione con peginterferone alfa e un paziente presenti una reazione avversa grave potenzialmente correlata con questo medicinale, la dose di peginterferone alfa deve essere ridotta o la somministrazione deve essere interrotta. Per ulteriori informazioni sulla riduzione della dose e/o sull'interruzione della somministrazione di peginterferone alfa si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di peginterferone alfa.

Qualora un paziente presenti una reazione avversa grave potenzialmente correlata a ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o la somministrazione deve essere interrotta, se necessario, fino a che la reazione avversa non sia regredita o risulti di minore entità. Nella Tabella 4 sono riportate le indicazioni sulle modifiche della dose e sull'interruzione della somministrazione sulla base della concentrazione di emoglobina e della funzione cardiaca del paziente.

Tabella 4: Indicazioni sulle modifiche della dose di ribavirina in caso di somministrazione in associazione con Sovaldi negli adulti

Analisi di laboratorio	Ridurre la dose di ribavirina a 600 mg/die se:	Interrompere la somministrazione di ribavirina se:
Emoglobina nei pazienti senza patologia cardiaca	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Emoglobina nei pazienti con patologia cardiaca stabile in anamnesi	riduzione dell'emoglobina ≥2 g/dL in un qualsiasi periodo di trattamento di 4 settimane	<12 g/dL nonostante 4 settimane a dose ridotta

Una volta interrotta la somministrazione di ribavirina a causa di un'anomalia delle analisi di laboratorio o di una manifestazione clinica, si può tentare di riprendere la somministrazione di ribavirina a 600 mg al giorno e quindi di aumentare la dose a 800 mg al giorno. Non è raccomandato, tuttavia, di aumentare la dose di ribavirina fino al valore originario (1.000 mg-1.200 mg al giorno).

Modifiche della dose nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni
Non è raccomandata una riduzione della dose di Sovaldi.

Qualora un paziente presenti una reazione avversa grave potenzialmente correlata a ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o la somministrazione deve essere interrotta, se necessario, fino a che la reazione avversa non sia regredita o risulti di minore entità. Si faccia riferimento alle informazioni di prescrizione di ribavirina per le indicazioni sulle modifiche della dose e sull'interruzione della somministrazione.

Interruzione della somministrazione
Se il trattamento con gli altri medicinali utilizzati in associazione a Sovaldi viene interrotto definitivamente, anche la somministrazione di Sovaldi deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Vomito e dosi dimenticate
I pazienti devono essere informati che, in caso di vomito entro 2 ore dall'assunzione, devono assumere una nuova dose. Se il vomito si manifesta dopo più di 2 ore dall'assunzione, non è necessario prendere alcuna dose aggiuntiva. Queste raccomandazioni si basano sulla cinetica di assorbimento di sofosbuvir e GS-331007, che suggerisce che la maggior parte della dose è assorbita entro 2 ore dall'assunzione.

Se viene dimenticata una dose e ciò avviene entro 18 ore dal normale orario di assunzione, i pazienti devono essere informati di assumere la dose appena possibile; la dose successiva deve poi essere assunta all'orario abituale. Se ciò avviene dopo più di 18 ore, i pazienti devono essere informati di attendere e assumere la dose successiva all'orario abituale. I pazienti devono essere informati di non assumere una dose doppia.

<u>Popolazioni particolari di pazienti</u>

Anziani
Un adattamento della dose nei pazienti anziani non è giustificato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun adattamento della dose per Sovaldi.

I dati sulla sicurezza nei pazienti con severa compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate,* eGFR] <30 mL/min/1,73 m^2) e nefropatia allo stadio terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che necessita di emodialisi, sono limitati. Sovaldi può essere utilizzato in questi pazienti senza aggiustamento della dose quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (classe A, B o C secondo Child-Pugh-Turcotte [CPT]) non è necessario alcun adattamento della dose di Sovaldi (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di Sovaldi nei pazienti con cirrosi scompensata non sono state stabilite.

Pazienti in attesa di trapianto di fegato
Nei pazienti in attesa di trapianto di fegato, la durata della somministrazione di Sovaldi deve essere stabilita in base alla valutazione dei potenziali benefici e rischi per il singolo paziente (vedere paragrafo 5.1).

Adulti riceventi trapianto di fegato
Sovaldi in associazione con ribavirina è raccomandato per 24 settimane nei riceventi trapianto di fegato. Negli adulti si raccomanda una dose iniziale di ribavirina di 400 mg somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, con il cibo. Se la dose iniziale di ribavirina è ben tollerata, la dose può essere aumentata gradualmente fino a un massimo di 1.000-1.200 mg al giorno (1.000 mg per i pazienti con peso inferiore a 75 kg e 1.200 mg per i pazienti con peso pari o superiore a 75 kg). Se la dose iniziale di ribavirina non è ben tollerata, la dose deve essere ridotta come clinicamente indicato in base ai livelli di emoglobina (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica di età < 3 anni
La sicurezza e l'efficacia di Sovaldi nei bambini e negli adolescenti di età <3 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Sovaldi deve essere assunto poco prima del cibo, poco dopo il cibo o con il cibo.

Per facilitare la deglutizione del granulato orale di Sovaldi, è possibile usare del cibo o dell'acqua, come descritto di seguito. In alternativa, Sovaldi può essere deglutito senza cibo o acqua.

Assunzione di Sovaldi granulato con del cibo per facilitare la deglutizione
Per la somministrazione con del cibo allo scopo di favorire la deglutizione del granulato, i pazienti devono essere istruiti a versare il granulato in uno o più cucchiai di un cibo morbido non acidificante, a temperatura ambiente o inferiore. I pazienti devono essere istruiti ad assumere Sovaldi granulato entro 30 minuti dopo essere stato mescolato con il cibo e a deglutire l'intero contenuto senza masticarlo, per evitare il gusto amaro. Esempi di cibi non acidificanti includono sciroppo di cioccolato, purè di patate e gelato.

Assunzione di Sovaldi granulato con acqua per facilitare la deglutizione
Per la somministrazione con acqua, i pazienti devono essere istruiti a versare direttamente il granulato in bocca e a deglutirlo con acqua.

Assunzione di Sovaldi granulato senza cibo o acqua
Per la somministrazione senza cibo o acqua, i pazienti devono essere istruiti a versare direttamente il granulato in bocca e a deglutirlo. I pazienti devono essere istruiti a deglutire l'intero contenuto senza masticare (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina P (P-gp) nell'intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina e iperico o Erba di S. Giovanni). La somministrazione congiunta riduce in misura significativa la concentrazione plasmatica di sofosbuvir e può determinare una perdita dell'efficacia di Sovaldi (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze generali

Sovaldi non è raccomandato come monoterapia e deve essere prescritto in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C. Se il trattamento con gli altri medicinali utilizzati in associazione a Sovaldi viene interrotto definitivamente, anche la somministrazione di Sovaldi deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.2). Consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali prescritti congiuntamente prima di iniziare la terapia con Sovaldi.

Bradicardia severa e blocco cardiaco

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco con esito potenzialmente fatale sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono usati in associazione con amiodarone. La bradicardia si è generalmente manifestata entro ore o giorni, ma nuovi casi sono stati osservati anche dopo periodi più lunghi, per lo più fino a 2 settimane dopo l'inizio del trattamento per l'HCV.

Nei pazienti trattati con Sovaldi, amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di amiodarone, si raccomanda il monitoraggio cardiaco dei pazienti in contesto ospedaliero per le prime 48 ore di co-somministrazione; successivamente, il monitoraggio ambulatoriale o l'autovalutazione della frequenza cardiaca devono essere effettuati tutti i giorni per almeno le prime 2 settimane di trattamento.

A causa della lunga emivita di amiodarone, il monitoraggio cardiaco secondo le indicazioni sopra riportate deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare il trattamento con Sovaldi.

Tutti i pazienti trattati in concomitanza o di recente con amiodarone, devono essere informati riguardo ai sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

Co-infezione HCV/HBV (virus dell'epatite B)

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati riportati durante o dopo il trattamento con agenti antivirali ad azione diretta. Il test di accertamento dell'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento. I pazienti con co-infezione HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono quindi essere controllati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

Pazienti precedentemente trattati con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6

Sovaldi non è stato studiato in uno studio di fase 3 in pazienti precedentemente trattati con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6. La durata ottimale del trattamento in questa popolazione non è quindi stata stabilita (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.1).

Si deve prendere in considerazione la possibilità di trattare questi pazienti e di estendere la durata della terapia con sofosbuvir, peginterferone alfa e ribavirina oltre 12 settimane e fino a 24 settimane, specialmente per i sottogruppi che presentano uno o più fattori storicamente associati a bassi tassi di risposta alle terapie a base di interferone (fibrosi/cirrosi avanzata, concentrazioni virali basali elevate, etnia nera, genotipo IL28B non-CC).

Trattamento di pazienti con infezione da HCV di genotipo 5 o 6

I dati clinici a supporto dell'uso di Sovaldi nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 5 e 6 sono molto limitati (vedere paragrafo 5.1).

Terapia senza interferone per l'infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6

Per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6, i regimi terapeutici con Sovaldi senza interferone non sono stati valutati in studi di fase 3 (vedere paragrafo 5.1). Il regime ottimale e la durata del trattamento non sono stati stabiliti. Tali regimi devono essere utilizzati solo per i pazienti intolleranti o non eleggibili alla terapia con interferone e che devono essere trattati con urgenza.

Somministrazione in associazione con altri antivirali ad azione diretta nei confronti dell'HCV

Sovaldi deve essere somministrato in associazione con altri medicinali antivirali ad azione diretta solo se si ritiene, sulla base dei dati disponibili, che i benefici superino i rischi. Non vi sono dati a supporto della somministrazione di Sovaldi in associazione con telaprevir o boceprevir. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata (vedere anche paragrafo 4.5).

Gravidanza e uso concomitante di ribavirina

Quando Sovaldi viene utilizzato in associazione con ribavirina o peginterferone alfa/ribavirina, le donne in età fertile o i loro partner di sesso maschile devono usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento e per il periodo successivo al trattamento come raccomandato nel Riassunto

delle caratteristiche del prodotto di ribavirina. Per ulteriori informazioni si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina.

Uso con induttori moderati della glicoproteina-P (P-gp)

I medicinali che sono induttori moderati della P-gp nell'intestino (ad es., modafinil, oxcarbazepina e rifapentina) possono ridurre la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Sovaldi. La somministrazione congiunta di questi medicinali con Sovaldi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Uso nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici possono manifestare un miglioramento nel controllo del glucosio, che potenzialmente può causare ipoglicemia sintomatica, dopo l'inizio del trattamento antivirale ad azione diretta per il virus dell'epatite C. I livelli di glucosio dei pazienti diabetici che iniziano la terapia antivirale ad azione diretta devono essere attentamente monitorati, in particolare nei primi 3 mesi, e la terapia antidiabetica deve essere modificata qualora necessario. Il medico che ha in cura il paziente diabetico deve essere informato nel momento in cui viene iniziata la terapia antivirale ad azione diretta.

Compromissione renale

I dati sulla sicurezza in pazienti con severa compromissione renale (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2) e ESRD che necessita di emodialisi, sono limitati. Sovaldi può essere utilizzato in questi pazienti senza aggiustamento della dose quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2). Quando Sovaldi viene utilizzato in associazione a ribavirina o peginterferone alfa/ribavirina, fare riferimento anche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) <50 mL/min (vedere anche paragrafo 5.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico. Dopo somministrazione orale di Sovaldi, sofosbuvir è rapidamente assorbito e subisce un esteso metabolismo epatico di primo passaggio e un esteso metabolismo intestinale. La scissione idrolitica intracellulare del profarmaco catalizzata da enzimi come la carbossilesterasi 1 e i passaggi sequenziali di fosforilazione catalizzati dalle nucleotide chinasi determinano la formazione dell'analogo trifosfato del nucleoside uridina, che è farmacologicamente attivo. Il principale metabolita inattivo circolante, GS-331007, responsabile di oltre il 90% dell'esposizione sistemica al farmaco, si forma attraverso vie sequenziali e parallele alla formazione del metabolita attivo. La molecola originaria sofosbuvir è responsabile del 4% circa dell'esposizione sistemica al farmaco (vedere paragrafo 5.2). Negli studi di farmacologia clinica, sia sofosbuvir sia GS-331007 sono stati monitorati ai fini dell'analisi farmacocinetica.

Sofosbuvir è un substrato del trasportatore dei farmaci glicoproteina-P (P-gp) e della proteina di resistenza del tumore mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP), al contrario di GS-331007.

I medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina-P (P-gp) nell'intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina e iperico o Erba di S. Giovanni,) possono ridurre in misura significativa la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Sovaldi, e sono quindi controindicati con Sovaldi (vedere paragrafo 4.3). I medicinali che sono induttori moderati della P-gp nell'intestino (ad es. modafinil, oxcarbazepina e rifapentina) possono ridurre la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Sovaldi. La somministrazione congiunta di questi medicinali con Sovaldi non è raccomandata (vedere

paragrafo 4.4). La somministrazione di Sovaldi in associazione con medicinali che inibiscono P-gp e/o BCRP può aumentare la concentrazione plasmatica di sofosbuvir senza che aumenti la concentrazione plasmatica di GS-331007; Sovaldi, quindi, può essere somministrato in associazione con gli inibitori di P-gp e/o BCRP. Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori di P-gp e BCRP e quindi non ci si attende un aumento dell'esposizione ai medicinali che costituiscono substrati di questi trasportatori.

L'attivazione metabolica intracellulare di sofosbuvir è mediata da vie basate sull'idrolasi e sulla fosforilazione nucleotidica, che in genere presentano una bassa affinità e un'alta capacità, per le quali un'influenza da parte di medicinali somministrati congiuntamente è improbabile (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalised Ratio, INR), poiché possono verificarsi alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Sovaldi.

Impatto degli antivirali ad azione diretta sui medicinali metabolizzati nel fegato

Le alterazioni della funzione epatica durante la terapia con antivirali ad azione diretta, correlate all'eliminazione del virus dell'HCV, possono influenzare la farmacocinetica dei medicinali che vengono metabolizzati nel fegato (ad es. immunosoppressivi come gli inibitori della calcineurina).

Altre interazioni

Le interazioni farmacologiche di Sovaldi con i medicinali che possono essere somministrati congiuntamente sono riassunte nella Tabella 5 sotto riportata (dove l'intervallo di confidenza (*confidence interval*, CI) al 90% del rapporto della media geometrica dei minimi quadrati (*geometric least-squares mean*, GLSM) è rimasto entro "↔" o è stato superiore "↑" o inferiore "↓" ai limiti di equivalenza prestabiliti). La tabella non è esaustiva.

Tabella 5: Interazioni tra Sovaldi e altri **medicinali**

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi**
ANALETTICI		
Modafinil	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzione della P–gp)	Si prevede che la somministrazione di Sovaldi in associazione con modafinil riduca la concentrazione di sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Sovaldi. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata.
ANTIARITMICI		
Amiodarone	Effetto sulle concentrazioni di amiodarone e sofosbuvir non noto.	La co-somministrazione di amiodarone con un regime contenente sofosbuvir può causare bradicardia severa sintomatica. Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. Si raccomanda un attento monitoraggio in caso di somministrazione di questo medicinale in concomitanza con Sovaldi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi**
ANTICOAGULANTI		
Antagonisti della vitamina K	Interazione non studiata.	Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Sovaldi.
ANTICONVULSIVANTI		
Fenobarbital Fenitoina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzione della P–gp)	Sovaldi è controindicato con fenobarbital e fenitoina (vedere paragrafo 4.3).
Carbamazepina	*Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (NA) GS 331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (NA) (Induzione della P–gp)	Sovaldi è controindicato con carbamazepina (vedere paragrafo 4.3).
Oxcarbazepina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzione della P–gp)	Si prevede che la somministrazione di Sovaldi in associazione con oxcarbazepina riduca la concentrazione di sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Sovaldi. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina[f] (dose singola da 600 mg)	*Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C_{min} (NA) (Induzione della P–gp)	Sovaldi è controindicato con rifampicina (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina	*Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA) GS 331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA) (Induzione della P–gp)	Non è necessario alcun adattamento della dose per Sovaldi in caso di uso in associazione con rifabutina.

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi**
Rifapentina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzione della P–gp)	Si prevede che la somministrazione di Sovaldi in associazione con rifapentina riduca la concentrazione di sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Sovaldi. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
INTEGRATORI VEGETALI		
Iperico o Erba di S. Giovanni	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzione della P–gp)	Sovaldi è controindicato con iperico o Erba di S. Giovanni (vedere paragrafo 4.3).
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HCV: INIBITORI DELLA PROTEASI DI HCV		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV o BOC)	Non esistono dati sull'interazione tra farmaci relativi alla somministrazione di Sovaldi in associazione con boceprevir o telaprevir.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone[f] (terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die])	*R-metadone* ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) *S-metadone* ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,95[c] (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30[c] (1,00; 1,69) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,73[c] (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04[c] (0,89; 1,22) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o metadone in caso di uso di sofosbuvir in associazione con metadone.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina[e] (dose singola da 600 mg)	*Ciclosporina* ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA) *Sofosbuvir* ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o ciclosporina all'inizio della co-somministrazione. In seguito può essere necessario un attento monitoraggio e un potenziale aggiustamento della dose di ciclosporina.

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi**
Tacrolimus[e] (da 5 mg in dose singola)	*Tacrolimus* ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o tacrolimus all'inizio della co-somministrazione. Successivamente, può essere richiesto un attento monitoraggio e possibili aggiustamenti della dose di tacrolimus.
ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA		
Efavirenz[f] (600 mg una volta al giorno)[d]	*Efavirenz* ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o efavirenz in caso di uso di sofosbuvir in associazione con efavirenz.
Emtricitabina[f] (200 mg una volta al giorno)[d]	*Emtricitabina* ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o emtricitabina in caso di uso di sofosbuvir in associazione con emtricitabina.
Tenofovir disoproxil[f] (245 mg una volta al giorno)[d]	*Tenofovir* ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) *Sofosbuvir* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamentodella dose per sofosbuvir o tenofovir disoproxil in caso di uso di sofosbuvir in associazione con tenofovir disoproxil.

Medicinale per area terapeutica	**Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi**
Rilpivirina[f] (25 mg una volta al giorno)	*Rilpivirina* ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04) *Sofosbuvir* ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o rilpivirina in caso di uso di sofosbuvir in associazione con rilpivirina.
ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLE PROTEASI dell'HIV		
Darunavir potenziato con ritonavir[f] (800/100 mg una volta al giorno)	*Darunavir* ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) *Sofosbuvir* ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o darunavir (potenziato con ritonavir) in caso di uso di sofosbuvir in associazione con darunavir.
ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI		
Raltegravir[f] (400 mg due volte al giorno)	*Raltegravir* ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) *Sofosbuvir* ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per sofosbuvir o raltegravir in caso di uso di sofosbuvir in associazione con raltegravir.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi
CONTRACCETTIVI ORALI		
Norgestimato/etinil estradiolo	*Norelgestromina* ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA) *Norgestrel* ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA) *Etinil estradiolo* ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)	Non è necessario alcun adattamento della dose per norgestimato/etinil estradiolo in caso di uso di sofosbuvir in associazione con norgestimato/etinil estradiolo.

ND = non disponibile/non pertinente

a. Rapporto medio (90% CI) della farmacocinetica del farmaco somministrato con/senza sofosbuvir e rapporto medio di sofosbuvir e GS-331007 con/senza un farmaco somministrato congiuntamente. Nessun effetto = 1,00
b. Tutti gli studi di interazione sono stati condotti in volontari sani
c. Confronto basato su controllo storico
d. Somministrato come Atripla
e. Limite di bioequivalenza 80%-125%
f. Limite di equivalenza 70%-143%

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Quando Sovaldi è utilizzato in associazione con ribavirina o peginterferone alfa/ribavirina, deve essere usata estrema cautela per evitare una gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner dei pazienti di sesso maschile. Sono stati dimostrati effetti teratogeni e/o embriocidi significativi in tutte le specie animali esposte a ribavirina (vedere paragrafo 4.4). Le donne in età fertile o i loro partner di sesso maschile devono usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento e per il periodo successivo al termine del trattamento, come raccomandato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina. Per ulteriori informazioni si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sofosbuvir in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale nel ratto e nel coniglio alle dosi più elevate testate. Non è stato tuttavia possibile stimare con precisione i margini di esposizione raggiunti per sofosbuvir nel ratto rispetto all'esposizione negli esseri umani alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Sovaldi durante la gravidanza.

In caso di somministrazione di ribavirina in associazione con sofosbuvir, però, si applicano le controindicazioni relative all'uso di ribavirina durante la gravidanza (vedere anche il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina).

Allattamento

Non è noto se sofosbuvir e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione dei metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, Sovaldi non deve essere utilizzato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Sovaldi sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sovaldi altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere informati del fatto che, durante il trattamento con sofosbuvir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina, sono stati riportati affaticamento, alterazioni dell'attenzione, capogiri e visione annebbiata (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza negli adulti

La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati raggruppati di cinque studi clinici di fase 3 (sia controllati che non controllati).

Sovaldi è stato studiato in associazione con ribavirina, con o senza peginterferone alfa. In questo contesto, non sono state evidenziate reazioni avverse specifiche a sofosbuvir. Le reazioni avverse al farmaco segnalate più frequentemente in pazienti che ricevevano sofosbuvir e ribavirina o sofosbuvir, ribavirina e peginterferone alfa sono stanchezza, cefalea, nausea e insonnia.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riscontrate con sofosbuvir in associazione con ribavirina o in associazione con peginterferone alfa e ribavirina (Tabella 6). Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000) o molto raro (<1/10.000).

Tabella 6: Reazioni avverse al farmaco osservate con sofosbuvir in associazione con ribavirina o con peginterferone alfa e ribavirina.

Frequenza	**SOF[a] + RBV[b]**	**SOF + PEG[c] + RBV**
Infezioni ed infestazioni:		
Comune	rinofaringite	
Patologie del sistema emolinfopoietico:		
Molto comune	emoglobina diminuita	anemia, neutropenia, conta linfocitaria diminuita, conta delle piastrine diminuita
Comune	anemia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:		
Molto comune	appetito ridotto[d]	appetito ridotto
Comune		peso diminuito
Disturbi psichiatrici:		
Molto comune	insonnia	Insonnia
Comune	depressione	depressione, ansia, agitazione

Frequenza	SOF[a] + RBV[b]	SOF + PEG[c] + RBV
Patologie del sistema nervoso:		
Molto comune	cefalea	capogiri, cefalea
Comune	alterazione dell'attenzione	emicrania, compromissione della memoria, alterazione dell'attenzione
Patologie dell'occhio:		
Comune		visione offuscata
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:		
Molto comune		dispnea, tosse
Comune	dispnea, dispnea da sforzo, tosse	dispnea da sforzo
Patologie gastrointestinali:		
Molto comune	nausea	diarrea, nausea, vomito
Comune	fastidio addominale, stipsi, dispepsia	stipsi, bocca secca, reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari:		
Molto comune	bilirubina ematica aumentata	bilirubina ematica aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:		
Molto comune		eruzione cutanea, prurito
Comune	alopecia, cute secca, prurito	alopecia, cute secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:		
Molto comune		artralgia, mialgia
Comune	artralgia, dolore dorsale, spasmi muscolari, mialgia	dolore dorsale, spasmi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:		
Molto comune	stanchezza, irritabilità	brividi, stanchezza, malattia simil-influenzale, irritabilità, dolore, piressia
Comune	piressia, astenia	dolore toracico, astenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirina; c. PEG = peginterferone alfa; d. L'appetito ridotto è stato identificato come reazione avversa da farmaci a Sovaldi in associazione con ribavirina soluzione orale nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e <12 anni

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aritmie cardiache
Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono utilizzati in associazione con amiodarone e/o altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Patologie della cute
Frequenza non nota: sindrome di Stevens-Johnson

Altra(e) popolazione(i) particolare(i)

Coinfezione HIV/HCV
Il profilo di sicurezza di sofosbuvir e ribavirina in pazienti adulti con co-infezione da HCV/HIV è stato simile a quello osservato, negli studi clinici di fase 3, nei pazienti con monoinfezione da HCV trattati con sofosbuvir e ribavirina (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti in attesa di trapianto di fegato
Il profilo di sicurezza di sofosbuvir e ribavirina in pazienti adulti con infezione da HCV prima del trapianto di fegato è stato simile a quello osservato, negli studi clinici di fase 3, nei pazienti trattati con sofosbuvir e ribavirina (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con compromissione renale
In uno studio clinico in aperto (studio 0154), sofosbuvir è stato somministrato come associazione a dose fissa con ledipasvir per 12 settimane a 18 pazienti con CHC di genotipo 1 e compromissione renale severa. La sicurezza di sofosbuvir come associazione a dose fissa con ledipasvir o velpatasvir è stata valutata su 154 soggetti con ESRD che richiedeva dialisi (studio 4062 e studio 4063). In tale contesto, l'esposizione al metabolita di sofosbuvir GS-331007 era aumentata di 20 volte, superando i livelli ai quali erano state osservate reazioni avverse negli studi preclinici. In questa limitata serie di

dati sulla sicurezza clinica, il tasso di eventi avversi e di decessi non era chiaramente elevato rispetto a quello previsto nei pazienti con ESRD.

Adulti riceventi trapianto di fegato
Il profilo di sicurezza di sofosbuvir e ribavirina nei adulti riceventi il trapianto di fegato con epatite C cronica è stato simile a quello osservato, negli studi clinici di fase 3, nei pazienti trattati con sofosbuvir e ribavirina (vedere paragrafo 5.1). Nello studio 0126, era molto comune la riduzione dell'emoglobina durante il trattamento, con il 32,5% dei pazienti (13/40) che presentava una riduzione dell'emoglobina a <10 g/dL e uno di essi una riduzione a <8,5 g/dL. Otto pazienti (20%) ricevevano epoetina e/o un emoderivato. In 5 pazienti (12,5%), i farmaci dello studio sono stati sospesi, modificati o interrotti a causa di eventi avversi.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Sovaldi nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni si basano sui dati raccolti, nell'ambito di una sperimentazione clinica di fase 2, in aperto, su 106 pazienti trattati con Sovaldi e ribavirina per 12 settimane (pazienti con genotipo 2) e 24 settimane (pazienti con genotipo 3). Non sono state evidenziate reazioni avverse specifiche a Sovaldi. Le reazioni avverse osservate sono generalmente coerenti con le reazioni avverse registrate negli studi clinici di Sovaldi in associazione con ribavirina negli adulti (Tabella 6). L'appetito ridotto è stato osservato come reazione avversa da farmaci molto comune in relazione a Sovaldi quando è stato somministrato in associazione con ribavirina soluzione orale in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e < 12 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La più alta dose documentata di sofosbuvir è stata una singola dose sovraterapeutica di 1.200 mg, somministrata a 59 soggetti sani. In questo studio non sono stati osservati effetti avversi a tale livello di dose e le reazioni avverse sono state simili per frequenza e severità a quelle segnalate nei gruppi di trattamento con placebo e con sofosbuvir 400 mg. Gli effetti di dosi superiori non sono noti.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di Sovaldi. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato in merito ai segni di tossicità. Il trattamento del sovradosaggio di Sovaldi consiste in misure generali di supporto, incluso il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Tramite emodialisi è possibile rimuovere con successo (percentuale di estrazione del 53%) il principale metabolita circolante GS-331007. Un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% della dose somministrata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta; codice ATC: J05AP08

Meccanismo d'azione

Sofosbuvir è un inibitore pan-genotipico dell'RNA polimerasi NS5B RNA-dipendente dell'HCV, che è essenziale per la replicazione virale. Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico soggetto a metabolismo intracellulare, che dà origine all'analogo uridinico trifosfato (GS-461203), farmacologicamente attivo, il quale può essere incorporato nell'RNA dalla polimerasi NS5B dell'HCV

e fungere da terminatore di una catena. In un test biochimico, GS-461203 ha inibito l'attività polimerasica dell'NS5B ricombinante dei genotipi HCV 1b, 2a, 3a e 4a con un valore della concentrazione inibitoria al 50% (*inhibitory concentration*, IC_{50}), compreso tra 0,7 e 2,6 μM. GS-461203 (il metabolita attivo di sofosbuvir) non è un inibitore delle DNA e RNA polimerasi umane, né un inibitore della RNA polimerasi mitocondriale.

Attività antivirale

Nei test condotti con repliconi HCV, i valori di concentrazione efficace (*effective concentration*, EC_{50}) di sofosbuvir nei confronti di repliconi interi dei genotipi 1a, 1b, 2a, 3a e 4a sono stati, rispettivamente, pari a 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 e 0,04 μM e i valori di EC_{50} di sofosbuvir nei confronti di repliconi chimerici 1b codificanti l'NS5B dei genotipi 2b, 5a o 6a sono stati compresi tra 0,014 e 0,015 μM. La EC_{50} media ± SD di sofosbuvir nei confronti di repliconi chimerici codificanti sequenze NS5B da isolati clinici è stata 0,068 ± 0,024 μM per il genotipo 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 μM per il genotipo 1b (n = 29), 0,035 ± 0,018 μM per il genotipo 2 (n = 15) e 0,085 ± 0,034 μM per il genotipo 3a (n = 106). In questi test, l'attività antivirale *in vitro* di sofosbuvir nei confronti dei meno comuni genotipi 4, 5 e 6 è stata simile a quella osservata per i genotipi 1, 2 e 3.

La presenza di un 40% di siero umano non ha avuto alcun effetto sull'attività anti-HCV di sofosbuvir.

Resistenza

In colture cellulari
Repliconi HCV con suscettibilità ridotta a sofosbuvir sono stati selezionati in colture cellulari per diversi genotipi, tra cui 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a. La ridotta suscettibilità a sofosbuvir è stata associata alla sostituzione primaria S282T dell'NS5B in tutti i genotipi dei repliconi analizzati. La mutagenesi sito-specifica della sostituzione S282T nei repliconi di 8 genotipi ha conferito una suscettibilità ridotta da 2 a18 volte a sofosbuvir e ha ridotto dall'89 al 99% la capacità di replicazione virale in confronto al fenotipo naturale (*wild-type)* corrispondente. Nelle analisi biochimiche, la polimerasi ricombinante NS5B dei genotipi 1b, 2a, 3a e 4a esprimente la sostituzione S282T ha mostrato una suscettibilità ridotta a GS-461203 in confronto ai fenotipi naturali (*wild-type)* corrispondenti.

In studi clinici – Adulti
In un'analisi con dati raggruppati di 991 pazienti che hanno ricevuto sofosbuvir in studi di fase 3, 226 pazienti sono stati idonei all'analisi della resistenza a causa di un insuccesso virologico o dell'interruzione precoce del farmaco sperimentale e in quanto presentavano livelli di RNA-HCV >1.000 UI/mL. Sequenze NS5B post-basale sono state disponibili per 225 dei 226 pazienti e per 221 di questi pazienti sono stati ottenuti dati di sequenziamento massivo (*deep sequencing*) (valore soglia del test pari all'1%). La sostituzione di S282T associata a resistenza a sofosbuvir non è stata rilevata in nessuno di questi pazienti, tramite sequenziamento massivo o sequenziamento di popolazione. La sostituzione S282T di NS5B è stata rilevata, in uno studio di fase 2, in un solo soggetto che riceveva Sovaldi in monoterapia. Questo soggetto presentava meno dell'1% di HCV S282T al basale e ha sviluppato la sostituzione S282T (>99%) a 4 settimane dopo il trattamento, con conseguente variazione di 13,5 volte del valore di EC_{50} di sofosbuvir e riduzione della capacità di replicazione virale. La sostituzione S282T è tornata al fenotipo naturale (*wild-type)* nelle successive 8 settimane e non è stata più rilevabile mediante sequenziamento massivo 12 settimane dopo il trattamento.

Negli studi clinici di fase 3, in campioni di numerosi pazienti con infezione da HCV di genotipo 3, recidivanti dopo il trattamento, sono state rilevate due sostituzioni di NS5B, L159F e V321A. Non è stata rilevata alcuna modifica della suscettibilità fenotipica a sofosbuvir o a ribavirina degli isolati da soggetti che presentavano tali sostituzioni. Durante il trattamento, sono state inoltre rilevate le sostituzioni S282R e L320F mediante sequenziamento massivo in un soggetto che doveva essere sottoposto a trapianto e che presentava una risposta parziale al trattamento. Il significato clinico di questi risultati non è noto.

Effetto dei polimorfismi HCV al basale sull'esito del trattamento

Popolazione adulta
In 1.292 pazienti inclusi negli studi di fase 3, al basale, sono state ottenute sequenze di NS5B tramite sequenziamento di popolazione e la sostituzione S282T non è stata riscontrata in alcun soggetto nella sequenza basale disponibile. In un'analisi volta a determinare l'effetto dei polimorfismi al basale sull'esito del trattamento, non è stata osservata alcuna associazione statisticamente significativa tra la presenza di una qualsiasi variante dell'NS5B dell'HCV e l'esito del trattamento.

Popolazione pediatrica
La presenza di RAV dell'NS5B non ha influito sull'esito del trattamento; tutti i pazienti con RAV dell'inibitore nucleosidico NS5B al basale hanno ottenuto una SVR dopo il trattamento con sofosbuvir.

Resistenza crociata

I repliconi HCV che esprimevano la sostituzione S282T associata a resistenza a sofosbuvir erano pienamente suscettibili verso altre classi di medicinali anti-HCV. Sofosbuvir è rimasto attivo nei confronti delle sostituzioni L159F e L320F di NS5B, associate a resistenza verso altri inibitori nucleosidici. Sofosbuvir è stato pienamente attivo nei confronti di sostituzioni associate a resistenza verso altri antivirali ad azione diretta con diversi meccanismi d'azione, come gli inibitori non nucleosidici dell'NS5B, gli inibitori della proteasi NS3 e gli inibitori dell'NS5A.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di sofosbuvir è stata determinata in cinque studi di fase 3, per un totale di 1.568 pazienti adulti con epatite C cronica di genotipo da 1 a 6. Uno studio è stato condotto in pazienti naïve al trattamento, affetti da epatite C cronica di genotipo 1, 4, 5 o 6, in associazione con peginterferone alfa 2a e ribavirina e gli altri quattro studi sono stati condotti in pazienti con epatite C cronica di genotipo 2 o 3, in associazione con ribavirina, di cui uno in pazienti naïve al trattamento, uno in pazienti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone, uno in pazienti precedentemente trattati con un regime a base di interferone e uno in tutti i pazienti, indipendentemente dal loro trattamento precedente o dalla loro capacità di ricevere un trattamento a base di interferone. I pazienti inclusi in questi studi presentavano epatopatie compensate, inclusa la cirrosi. Sofosbuvir è stato somministrato a una dose di 400 mg una volta al giorno. La dose di ribavirina è stata di 1.000-1.200 mg al giorno, sulla base al peso corporeo, somministrata in due dosi separate, e la dose di peginterferone alfa 2a, dove applicabile, è stata di 180 µg alla settimana. In ogni studio, la durata del trattamento era prestabilita e non dipendente dai livelli di RNA-HCV dei pazienti (nessun algoritmo dipendente dalla risposta).

I valori plasmatici di RNA-HCV sono stati misurati durante gli studi clinici con il COBAS TaqMan HCV test (versione 2.0), utilizzato con il High Pure System. Il test aveva un limite inferiore di quantificazione (*lower limit of quantification*, LLOQ) di 25 UI/mL. In tutti gli studi, la risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response*, SVR) è stata l'*endpoint* primario per determinare la percentuale di guarigione da HCV, ed è stata definita come livelli di RNA-HCV inferiori al LLOQ, 12 settimane dopo il termine del trattamento (SVR12).

Studi clinici in pazienti con epatite C cronica di genotipo 1, 4, 5 e 6

Pazienti adulti naïve al trattamento – NEUTRINO (studio 110)
NEUTRINO è stato uno studio, in aperto, a braccio singolo, condotto su pazienti naïve al trattamento, con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 o 6, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con sofosbuvir in associazione con peginterferone alfa 2a e ribavirina.

I pazienti trattati (n = 327) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: da 19 a 70); il 64% dei pazienti era di sesso maschile; il 79% era di etnia bianca, il 17% di etnia nera; il 14% era di origine ispanica o latino-americana; l'indice di massa corporea medio era 29 kg/m^2 (intervallo: da 18 a

56 kg/m^2); il 78% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, maggiori di 6 $\log_{10}$ UI/mL; il 17% era affetto da cirrosi; l'89% aveva HCV di genotipo 1 e l'11% aveva HCV di genotipo 4, 5 o 6. La Tabella 7 riporta le percentuali di risposta per il gruppo in trattamento con sofosbuvir + peginterferone alfa + ribavirina.

Tabella 7: Percentuali di risposta nello studio NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 settimane (n = 327)
SVR12 complessiva	91% (296/327)
Risultati nei pazienti senza SVR12	
Insuccesso virologico durante il trattamento	0/327
Recidiva[a]	9% (28/326)
Altro[b]	1% (3/327)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

Le percentuali di risposta per sottogruppi selezionati sono riportate nella Tabella 8.

Tabella 8: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati nello studio NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 settimane (n = 327)
Genotipo	
Genotipo 1	90% (262/292)
Genotipo 4, 5 o 6	97% (34/35)
Cirrosi	
No	93% (253/273)
Sì	80% (43/54)
Etnia	
Nera	87% (47/54)
Non nera	91% (249/273)

Le percentuali di SVR12 sono state, al basale, similmente elevate nei pazienti con allele IL28B C/C [94/95 (99%)] e allele non-C/C (C/T o T/T) [202/232 (87%)].

27/28 pazienti con infezione da HCV di genotipo 4 hanno ottenuto la SVR12. In questo studio hanno ottenuto la SVR12 un solo soggetto con infezione da HCV di genotipo 5 e tutti i 6 pazienti con infezione da HCV di genotipo 6.

Studi clinici in pazienti con epatite C cronica di genotipo 2 e 3

Adulti naïve al trattamento - FISSION (studio 1231)
FISSION è stato uno studio randomizzato, in aperto, con controllo attivo, condotto su pazienti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 2 o 3, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con l'associazione sofosbuvir e ribavirina confrontato con un trattamento di 24 settimane con peginterferone alfa 2a e ribavirina. Le dosi di ribavirina utilizzate nei bracci sofosbuvir + ribavirina e peginterferone alfa 2a + ribavirina sono state, rispettivamente, 1.000-1.200 mg/die in base al peso corporeo e 800 mg/die indipendentemente dal peso corporeo. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 1:1 e stratificati in base alla cirrosi (presenza *versus* assenza), al genotipo HCV (2 *versus* 3) e al livello di RNA-HCV al basale (<6 $\log_{10}$ UI/mL *versus* ≥6 $\log_{10}$ UI/mL). I pazienti con HCV di genotipo 2 o 3 sono stati arruolati con un rapporto di circa 1:3.

I pazienti trattati (n = 499) avevano un'età mediana di 50 anni (intervallo: da 19 a 77); il 66% dei pazienti era di sesso maschile; l'87% era di etnia bianca, il 3% di etnia nera; il 14% era di origine ispanico/latinao latinoa; l'indice di massa corporea medio era 28 kg/m^2 (intervallo: da 17 a 52 kg/m^2); il 57% aveva livelli di RNA-HCV al basale, maggiori di 6 $\log_{10}$ UI/mL; il 20% era affetto da cirrosi; il 72% aveva HCV di genotipo 3. La Tabella 9 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina e peginterferone alfa + ribavirina.

Tabella 9: Percentuali di risposta nello studio FISSION

	SOF+RBV 12 settimane (n = 256)[a]	**PEG+RBV 24 settimane (n = 243)**
SVR12 complessiva	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotipo 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotipo 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Risultati nei pazienti senza SVR12		
Insuccesso virologico durante il trattamento	<1% (1/256)	7% (18/243)
Recidiva[b]	30% (76/252)	21% (46/217)
Altro[c]	3% (8/256)	7% (17/243)

a. L'analisi di efficacia include 3 pazienti con infezione da HCV di genotipo 2/1 ricombinante.
b. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
c. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

La differenza in termini di percentuale complessiva di SVR12 tra i gruppi di trattamento con sofosbuvir + ribavirina e peginterferone alfa + ribavirina, è stata dello 0,3% (intervallo di confidenza al 95%: da -7,5% a 8,0%) e lo studio ha soddisfatto il criterio predefinito di non inferiorità.

Le percentuali di risposta, al basale, per i pazienti con cirrosi, sono riportate nella Tabella 10 in base al genotipo dell'HCV.

Tabella 10: Percentuali di SVR12 sulla base di cirrosi e genotipo nello studio FISSION

	Genotipo 2		**Genotipo 3**	
	SOF+RBV 12 settimane (n = 73)[a]	**PEG+RBV 24 settimane (n = 67)**	**SOF+RBV 12 settimane (n = 183)**	**PEG+RBV 24 settimane (n = 176)**
Cirrosi				
No	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Sì	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. L'analisi di efficacia include 3 pazienti con infezione da HCV di genotipo 2/1 ricombinante.

Adulti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone - POSITRON (studio 107)
POSITRON è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su pazienti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con sofosbuvir e ribavirina (n = 207), in confronto al placebo (n = 71). I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 3:1 e stratificati in base alla cirrosi (presenza *versus* assenza).

I pazienti trattati (n = 278) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: da 21 a 75); il 54% dei pazienti era di sesso maschile; il 91% era di etnia bianca, il 5% di etnia nera; l'11% era di origine ispanica o latino-americana; l'indice di massa corporea medio era 28 kg/m^2 (intervallo: da 18 a 53 kg/m^2); il 70% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, maggiori di 6 $\log_{10}$ UI/mL; il 16% era affetto da cirrosi; il 49% aveva HCV di genotipo 3. La percentuale di pazienti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone era, rispettivamente, del 9%, 44% e 47%. La maggior

parte dei pazienti non era mai stata trattata per l'HCV (81,3%). La Tabella 11 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina e placebo.

Tabella 11: Percentuali di risposta nello studio POSITRON

	SOF+RBV 12 settimane (n = 207)	**Placebo 12 settimane (n = 71)**
SVR12 complessiva	78% (161/207)	0/71
Genotipo 2	93% (101/109)	0/34
Genotipo 3	61% (60/98)	0/37
Risultati nei pazienti senza SVR12		
Insuccesso virologico durante il trattamento	0/207	97% (69/71)
Recidiva[a]	20% (42/205)	0/0
Altro[b]	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

La percentuale di SVR12 nel gruppo sofosbuvir + ribavirina è stata statisticamente significativa in confronto al placebo (p <0,001).

La Tabella 12 riporta l'analisi dei sottogruppi, in soggetti non eleggibili, intolleranti, non consenzienti, secondo il genotipo, in base a cirrosi e al trattamento con interferone.

Tabella 12: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati sulla base del genotipo nello studio POSITRON

	SOF+RBV 12 settimane	
	Genotipo 2 (n = 109)	**Genotipo 3 (n = 98)**
Cirrosi		
No	92% (85/92)	68% (57/84)
Sì	94% (16/17)	21% (3/14)
Trattamento con interferone		
Non eleggibili	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolleranti	100% (9/9)	50% (4/8)
Non consenzienti	95% (56/59)	53% (23/43)

Adulti precedentemente trattati - FUSION (studio 108)
FUSION è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su pazienti che non hanno ottenuto una SVR con il trattamento precedente a base di interferone (pazienti con recidiva o non responder), nel quale è stato valutato un trattamento di 12 o 16 settimane con sofosbuvir e ribavirina. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 1:1 e stratificati in base alla cirrosi (presenza *versus* assenza) e al genotipo HCV (2 *versus* 3).

I pazienti trattati (n = 201) avevano un'età mediana di 56 anni (intervallo: da 24 a 70); il 70% dei pazienti era di sesso maschile; l'87% era di etnia bianca, il 3% di etnia nera; il 9% era di origine ispanico/latina; l'indice di massa corporea medio era 29 kg/m^2 (intervallo: da 19 a 44 kg/m^2); il 73% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, maggiori di 6 log_{10} UI/mL; il 34% era affetto da cirrosi; il 63% aveva HCV di genotipo 3; il 75% aveva già presentato una recidiva. La Tabella 13 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane e 16 settimane.

Tabella 13: Percentuali di risposta nello studio FUSION

	SOF+RBV 12 settimane (n = 103)[a]	**SOF+RBV 16 settimane (n = 98)[a]**
SVR12 complessiva	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotipo 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotipo 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Risultati nei pazienti senza SVR12		
Insuccesso virologico durante il trattamento	0/103	0/98
Recidiva[b]	48% (49/103)	29% (28/98)
Altro[c]	3% (3/103)	0/98

a. L'analisi di efficacia include 6 pazienti con infezione da HCV di genotipo 2/1 ricombinante.
b. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
c. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

La Tabella 14 riporta l'analisi dei sottogruppi sulla base del genotipo in termini di cirrosi e risposta a un precedente trattamento anti-HCV.

Tabella 14: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati sulla base del genotipo nello studio FUSION

	Genotipo 2		**Genotipo 3**	
	SOF+RBV 12 settimane (n = 39)	**SOF+RBV 16 settimane (n = 35)**	**SOF+RBV 12 settimane (n = 64)**	**SOF+RBV 16 settimane (n = 63)**
Cirrosi				
No	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Sì	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Risposta a un precedente trattamento anti-HCV				
Recidiva	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Non responder	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Adulti naïve al trattamento e precedentemente trattati – VALENCE (studio 133)
VALENCE è stato uno studio di fase 3 nel quale è stato valutato sofosbuvir in associazione con ribavirina somministrata in base al peso corporeo, per il trattamento dell'infezione da HCV di genotipo 2 o 3 in pazienti naïve al trattamento o in pazienti che non hanno ottenuto una SVR con il trattamento precedente a base di interferone, inclusi i pazienti con cirrosi compensata. Il disegno dello studio prevedeva un confronto diretto di sofosbuvir e ribavirina verso placebo per 12 settimane. Sulla base dei dati emergenti, tuttavia, lo studio non è più stato effettuato in cieco e tutti i pazienti con HCV di genotipo 2 hanno continuato a ricevere sofosbuvir e ribavirina per 12 settimane, mentre il trattamento dei pazienti con HCV di genotipo 3 è stato esteso a 24 settimane. Undici pazienti con HCV di genotipo 3 avevano già completato il trattamento di 12 settimane con sofosbuvir e ribavirina al momento della modifica.

I pazienti trattati (n = 419) avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: da 19 a 74); il 60% dei pazienti era di sesso maschile; l'indice di massa corporea mediano era 25 kg/m^2 (intervallo: da 17 a 44 kg/m^2); il livello medio di RNA-HCV, al basale, era 6,4 log_{10} UI/mL; il 21% era affetto da cirrosi; il 78% aveva HCV di genotipo 3; il 65% aveva già presentato una recidiva. La Tabella 1 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane e 24 settimane.

I pazienti che hanno ricevuto un placebo non sono stati inclusi nelle tabelle, in quanto nessuno di loro ha ottenuto la SVR12.

Tabella 15: Percentuali di risposta nello studio VALENCE

	Genotipo 2 SOF+RBV 12 settimane (n = 73)	**Genotipo 3 SOF+RBV 12 settimane (n = 11)**	**Genotipo 3 SOF+RBV 24 settimane (n = 250)**
SVR12 complessiva	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Risultati nei pazienti senza SVR12			
Insuccesso virologico durante il trattamento	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recidiva[a]	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Altro[b]	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

La Tabella 16 riporta l'analisi dei sottogruppi in base al genotipo in termini di cirrosi e all'esposizione a un precedente trattamento anti-HCV.

Tabella 16: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati sulla base del genotipo nello studio VALENCE

	Genotipo 2 SOF+RBV 12 settimane (n = 73)	**Genotipo 3 SOF+RBV 24 settimane (n = 250)**
Naïve al trattamento	97% (31/32)	93% (98/105)
Non cirrotici	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirrotici	100% (2/2)	92% (12/13)
Precedentemente trattati	90% (37/41)	77% (112/145)
Non cirrotici	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirrotici	88% (7/8)	60% (27/45)

Concordanza SVR12-SVR24
La concordanza tra SVR12 e SVR24 (SVR a 24 settimane dopo il termine del trattamento), dopo terapia con sofosbuvir in associazione con ribavirina, o ribavirina e interferone pegilato, evidenzia un valore predittivo positivo del 99% e un valore predittivo negativo del 99%.

Efficacia e sicurezza clinica in popolazioni particolari

Pazienti adulti con coinfezione HCV/HIV - PHOTON-1 (studio 123)
Sofosbuvir è stato valutato in uno studio clinico, in aperto, condotto su pazienti con epatite C cronica di genotipo 1, 2 o 3 e con coinfezione da HIV-1, volto a determinare l'efficacia e la sicurezza clinica di 12 o 24 settimane di trattamento con sofosbuvir e ribavirina. I pazienti con genotipo 2 e 3 erano naïve al trattamento o precedentemente trattati, mentre i pazienti con genotipo 1 erano naïve a un trattamento precedente. La durata del trattamento è stata di 12 settimane nei pazienti naïve al trattamento, con infezione da HCV di genotipo 2 o 3, e di 24 settimane nei pazienti precedentemente trattati, con infezione da HCV di genotipo 3, oltre che nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1. I pazienti hanno ricevuto giornalmente 400 mg di sofosbuvir e sulla base del peso corporeo ribavirina (1.000 mg per i pazienti di peso inferiore a 75 kg o 1.200 mg per i pazienti di peso pari o superiore a 75 kg). I pazienti non erano sottoposti a terapia antiretrovirale e presentavano una conta di cellule CD4+ superiore a 500 cellule/mm^3, oppure presentavano soppressione virologica di HIV-1 e una conta di cellule CD4+ superiore a 200 cellule/mm^3. Al momento dell'arruolamento nello studio, il 95% dei pazienti ricevava una terapia antiretrovirale. Sono disponibili dati preliminari di SVR12 per 210 pazienti.

La Tabella 17 presenta le percentuali di risposta sulla base del genotipo e dell'esposizione a un precedente trattamento anti-HCV.

Tabella 17: Percentuali di risposta nello studio PHOTON-1

	SOF+RBV nel genotipo 2/3 naïve al trattamento 12 settimane (n = 68)	**SOF+RBV nel enotipo 2/3 precedentemente trattato 24 settimane (n = 28)**	**SOF+RBV nel genotipo 1 naïve al trattamento 24 settimane (n = 114)**
SVR12 complessiva	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Risultati nei pazienti senza SVR12			
Insuccesso virologico durante il trattamento	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recidiva[a]	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Altro[b]	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con RNA-HCV <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di insuccesso virologico (ad es., persi al follow–up).

La Tabella 18 riporta l'analisi del sottogruppo con cirrosi, sulla base del genotipo.

Tabella 18: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati in base al genotipo nello studio PHOTON-1

	HCV genotipo 2		**HCV genotipo 3**	
	SOF+RBV 12 settimane NT (n = 26)	**SOF+RBV 24 settimane PT (n = 15)**	**SOF+RBV 12 settimane NT (n = 42)**	**SOF+RBV 24 settimane PT (n = 13)**
Globale	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Non cirrosi	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Cirrosi	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

NT = naive al trattamento; PT = precedentemente trattati.

Pazienti adulti in attesa di trapianto di fegato – Studio 2025
Sofosbuvir è stato studiato in pazienti con infezione da HCV in attesa di trapianto di fegato, in uno studio clinico in aperto volto a determinare la sicurezza e l'efficacia di sofosbuvir e ribavirina somministrati prima del trapianto, allo scopo di prevenire una re-infezione da HCV post-trapianto. L'*endpoint* primario dello studio è stata la risposta virologica post-trapianto (*post-transplant virologic response*, pTVR, RNA-HCV <LLOQ, 12 settimane dopo il trapianto). I pazienti con infezione da HCV, indipendentemente dal genotipo, affetti da carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC) e soddisfacenti i criteri di MILANO, hanno ricevuto 400 mg di sofosbuvir e 1.000-1.200 mg di ribavirina al giorno per un massimo di 24 settimane, successivamente aumentate a 48 settimane, o fino al trapianto di fegato, a seconda di quale evento si fosse verificato prima. Un'analisi preliminare *(ad interim)* è stata condotta su 61 pazienti trattati con sofosbuvir e ribavirina; la maggior parte presentava HCV di genotipo 1, 44 pazienti erano affetti da insufficienza epatica di classe A secondo CPT e 17 pazienti erano affetti da insufficienza epatica di classe B secondo CPT. Di questi 61 pazienti, 44 sono stati sottoposti a trapianto di fegato dopo un periodo massimo di 48 settimane di trattamento con sofosbuvir e ribavirina; 41 avevano RNA-HCV <LLOQ al momento del trapianto. Le percentuali di risposta virologica dei 41 pazienti sottoposti a trapianto con RNA-HCV <LLOQ sono riportate nella Tabella 19. La durata della soppressione virale prima del trapianto era il principale fattore predittivo di pTVR nei pazienti con RNA-HCV <LLOQ al momento del trapianto.

Tabella 19: Risposta virologica post-trapianto in pazienti con RNA-HCV <LLOQ, al momento del trapianto di fegato

	Settimana 12 post-trapianto (pTVR)[b]
Risposta virologica nei pazienti valutabili[a]	23/37 (62%)

a. I pazienti valutabili sono, per definizione, coloro che hanno raggiunto l'intervallo di osservazione specificato al momento dell'analisi preliminare.
b. pTVR: risposta virologica post-trapianto (RNA-HCV <LLOQ 12 settimane dopo la procedura).

Nei pazienti che hanno interrotto la terapia dopo 24 settimane, in base al protocollo, il tasso di recidive è stato di 11/15.

Riceventi adulti di trapianto di fegato - Studio 0126
Sofosbuvir è stato studiato in uno studio clinico, in aperto, volto a determinare la sicurezza e l'efficacia di 24 settimane di trattamento con sofosbuvir e ribavirina nei riceventi trapianto di fegato con epatite C cronica. I pazienti eleggibili erano di età pari o superiore a 18 anni ed erano stati sottoposti a trapianto di fegato da 6 a 150 mesi prima dello screening. I pazienti avevano RNA-HCV $\geq 10^4$ UI/mL allo screening e documentata evidenza di infezione da HCV cronica prima del trapianto. La dose iniziale di ribavirina è stata di 400 mg, suddivisa in due dosi giornaliere. Se i pazienti mantenevano livelli di emoglobina ≥12 g/dL, la dose di ribavirina veniva aumentata alle settimane 2, 4 e a intervalli massimi di 4 settimane fino a raggiungere la dose idonea sulla base del peso corporeo (1.000 mg al giorno nei pazienti di peso inferiore a 75 kg, 1.200 mg al giorno nei pazienti di peso pari o superiore a 75 kg). La dose mediana di ribavirina è stata di 600 mg-800 mg al giorno alle settimane 4-24.

Sono stati arruolati quaranta pazienti (33 con infezione da HCV di genotipo 1, 6 con infezione da HCV di genotipo 3 e 1 con infezione da HCV di genotipo 4), in 35 dei quali era fallita una terapia precedente a base di interferone, mentre 16 di essi erano affetti da cirrosi. Ventotto pazienti su 40 (70%) hanno ottenuto la SVR12: 22/33 (73%) con infezione da HCV di genotipo 1, 6/6 (100%) con infezione da HCV di genotipo 3 e 0/1 (0%) con infezione da HCV di genotipo 4. Tutti i pazienti che hanno ottenuto la SVR12 hanno ottenuto la SVR24 e la SVR48.

Panoramica dei risultati sulla base del regime terapeutico e della durata del trattamento, confronto tra studi

Le tabelle seguenti (dalla Tabella 20 alla Tabella 23) presentano i dati relativi al dosaggio evidenziati in studi di fase 2 e di fase 3, per aiutare i medici a determinare il miglior regime per i singoli pazienti.

Tabella 20: Risultati sulla base del regime terapeutico e della durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 1

Popolazione di pazienti (numero/nome dello studio)	**Regime/Durata**	**Sottogruppo**	**Percentuali di SVR12 (n/N)**
Naïve al trattamento[a] (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	90% (262/292)
		Genotipo 1a	92% (206/225)
		Genotipo 1b	83% (55/66)
		Non cirrosi	93% (253/273)
		Cirrosi	80% (43/54)
Naïve al trattamento e con co-infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 settimane	Globale	76% (87/114)
		Genotipo 1a	82% (74/90)
		Genotipo 1b	54% (13/24)
		Non cirrosi	77% (84/109)
		Cirrosi	60% (3/5)

Popolazione di pazienti (numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento (QUANTUM[b] e 11-1-0258[b])	SOF+RBV 24 settimane	Globale[c]	65% (104/159)
		Genotipo 1a[c]	69% (84/121)
		Genotipo 1b[c]	53% (20/38)
		Non cirrosi[c]	68% (100/148)
		Cirrosi[c]	36% (4/11)

n = numero di pazienti con risposta SVR12; N = numero totale di pazienti per gruppo.

a. Per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, precedentemente trattati, non esistono dati relativi all'associazione di sofosbuvir, peginterferone alfa e ribavirina. Si deve prendere in considerazione la possibilità di trattare questi pazienti e di estendere la durata della terapia con sofosbuvir, peginterferone alfa e ribavirina oltre le 12 settimane e fino a 24 settimane, specialmente per i sottogruppi che presentano uno o più fattori storicamente associati a bassi tassi di risposta alle terapie a base di interferone (precedente assenza di risposta alla terapia con peginterferone alfa e ribavirina, fibrosi/cirrosi avanzata, concentrazioni virali basali elevate, etnia nera, genotipo IL28B non-CC).
b. Studi esplorativi o di fase 2. I risultati devono essere interpretati con cautela, in quanto i numeri dei soggetti sono piccoli e le percentuali di SVR possono essere influenzate dalla selezione dei pazienti.
c. Dati riassuntivi di entrambi gli studi.

Tabella 21: Risultati sulla base del regime terapeutico e della durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 2

Popolazione di pazienti (numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento (FISSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	95% (69/73)
		Non cirrosi	97% (59/61)
		Cirrosi	83% (10/12)
Intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone (POSITRON)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	93% (101/109)
		Non cirrosi	92% (85/92)
		Cirrosi	94% (16/17)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	82% (32/39)
		Non cirrosi	90% (26/29)
		Cirrosi	60% (6/10)
Naïve al trattamento (VALENCE)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	97% (31/32)
		Non cirrosi	97% (29/30)
		Cirrosi	100% (2/2)
Precedentemente trattati (VALENCE)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	90% (37/41)
		Non cirrosi	91% (30/33)
		Cirrosi	88% (7/8)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 16 settimane	Globale	89% (31/35)
		Non cirrosi	92% (24/26)
		Cirrosi	78% (7/9)
Naïve al trattamento e con coinfezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	88% (23/26)
		Non cirrosi	88% (22/25)
		Cirrosi	100% (1/1)
Precedentemente trattati e con co–infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 settimane	Globale[a]	93% (14/15)
		Non cirrosi[a]	92% (12/13)
		Cirrosi[a]	100% (2/2)
Naïve al trattamento (ELECTRON[b] e PROTON[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale[c]	96% (25/26)
Precedentemente trattati (LONESTAR-2[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	96% (22/23)
		Non cirrosi	100% (9/9)
		Cirrosi	93% (13/14)

n = numero di pazienti con risposta SVR12; N = numero totale di pazienti per gruppo.

a. Questi dati sono preliminari.
b. Studi esplorativi o di fase 2. I risultati devono essere interpretati con cautela, in quanto i numeri dei soggetti sono piccoli e le percentuali di SVR possono essere influenzate dalla selezione dei pazienti. Nello studio ELECTRON (N = 11), la durata del trattamento con peginterferone alfa in associazione con sofosbuvir + ribavirina è stata compresa tra 4 e 12 settimane.
c. In questi due studi tutti i pazienti non erano cirrotici.

Tabella 22: Risultati sulla base del regime terapeutico e della durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 3

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento (FISSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	56% (102/183)
		Non cirrosi	61% (89/145)
		Cirrosi	34% (13/38)
Intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone (POSITRON)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	61% (60/98)
		Non cirrosi	68% (57/84)
		Cirrosi	21% (3/14)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	30% (19/64)
		Non cirrosi	37% (14/38)
		Cirrosi	19% (5/26)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 16 settimane	Globale	62% (39/63)
		Non cirrosi	63% (25/40)
		Cirrosi	61% (14/23)
Naïve al trattamento (VALENCE)	SOF+RBV 24 settimane	Globale	93% (98/105)
		Non cirrosi	94% (86/92)
		Cirrosi	92% (12/13)
Precedentemente trattati (VALENCE)	SOF+RBV 24 settimane	Globale	77% (112/145)
		Non cirrosi	85% (85/100)
		Cirrosi	60% (27/45)
Naïve al trattamento e con coinfezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	67% (28/42)
		Non cirrosi	67% (24/36)
		Cirrosi	67% (4/6)
Precedentemente trattati e con coinfezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 settimane	Globale[a]	92% (12/13)
		Non cirrosi[a]	100% (8/8)
		Cirrosi[a]	80% (4/5)
Naïve al trattamento (ELECTRON[b] e PROTON[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale[c]	97% (38/39)
Precedentemente trattati (LONESTAR-2[b])	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	83% (20/24)
		Non cirrosi	83% (10/12)
		Cirrosi	83% (10/12)

n = numero di pazienti con risposta SVR12; N = numero totale di pazienti per gruppo.

a. Questi dati sono preliminari.
b. Studi esplorativi o di fase 2. I risultati devono essere interpretati con cautela, in quanto i numeri dei soggetti sono piccoli e le percentuali di SVR possono essere influenzate dalla selezione dei pazienti. Nello studio ELECTRON (N = 11), la durata del trattamento con peginterferone alfa in associazione con sofosbuvir + ribavirina è stata compresa tra 4 e 12 settimane.
c. In questi due studi tutti i pazienti non erano cirrotici.

Tabella 23: Risultati sulla base del regime terapeutico e della durata del trattamento, confronto tra studi nell'infezione da HCV di genotipo 4, 5 o 6

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Naïve al trattamento (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	97% (34/35)
		Non cirrosi	100% (33/33)
		Cirrosi	50% (1/2)

n = numero di pazienti con risposta SVR12; N = numero totale di pazienti per gruppo.

Pazienti con compromissione renale

Lo studio 0154 era uno studio clinico in aperto che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di 24 settimane di trattamento con sofosbuvir in associazione con ribavirina in 20 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 o 3 con compromissione renale severa che non necessitava di dialisi. Dopo il trattamento con sofosbuvir 200 mg o 400 mg in associazione con ribavirina, il tasso di SVR12 nei pazienti con ESRD era, rispettivamente, del 40% e del 60%. Nello studio 0154 sono state anche studiate la sicurezza e l'efficacia di 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in 18 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 con compromissione renale severa che non richiedeva

dialisi. Al basale, due pazienti presentavano cirrosi e l'eGFR media era di 24,9 mL/min (range da 9,0 a 39,6). Il tasso di SVR12 ha raggiunto il 100% (18/18) dei pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir.

Lo studio 4063 era uno studio clinico in aperto che ha valutato l'associazione a dose fissa di sofosbuvir e ledipasvir in 95 pazienti con infezione da HCV con ESRD che necessitava di dialisi. I tassi di SVR nei gruppi di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir per 8, 12 e 24 settimane erano, rispettivamente, del 93% (42/45), 100% (31/31) e 79% (15/19). Dei sette pazienti che non raggiunsero la SVR12, nessuno ha avuto un fallimento virologico o una recidiva.

Lo studio 4062 era uno studio clinico in aperto che ha valutato l'associazione a dose fissa di sofosbuvir e velpatasvir in 59 pazienti con infezione da HCV e con ESRD che necessitava di dialisi. Il tasso di SVR era del 95% (56/59); dei tre pazienti che non raggiunsero la SVR12, uno aveva completato il trattamento con sofosbuvir e velpatasvir e ha avuto una recidiva.

Popolazione pediatrica
L'efficacia di sofosbuvir nei pazienti con infezione da HCV di età pari o superiore a 3 anni è stata analizzata nell'ambito di una sperimentazione clinica di fase 2 in aperto, che ha arruolato 106 pazienti con infezione da HCV cronica di genotipo 2 (n = 31) o genotipo 3 (n = 75). Nella sperimentazione, i pazienti con infezione da HCV di genotipo 2 o 3 sono stati trattati con sofosbuvir in associazione con ribavirina, rispettivamente, per 12 o 24 settimane.

Pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni:
Sofosbuvir è stato analizzato in 52 pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni con infezione da HCV di genotipo 2 (n = 13) o genotipo 3 (n = 39). L'età mediana era di 15 anni (intervallo: da 12 a 17); il 40% dei pazienti era di sesso femminile; il 90% era di etnia bianca, il 4% di etnia nera, il 2% di etnia asiatica e il 4% di origine ispanico/ latina-; il peso corporeo medio era 60,4 kg (intervallo: da 29,6 a 75,6 kg); il 17% dei pazienti era stato precedentemente trattato; il 65% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, pari o superiori a 800.000 UI/mL; nessuno dei pazienti era affetto da cirrosi. La maggior parte dei pazienti (69%) era stata infettata attraverso trasmissione verticale.

La percentuale di SVR12 era pari al 98% (13/13) nei pazienti con genotipo 2 e al 97% (38/39) nei pazienti con genotipo 3. Durante il trattamento, nessuno dei pazienti ha presentato insuccesso virologico o recidiva; un paziente con infezione da HCV di genotipo 3 ha ottenuto la SVR4 ma non si è presentato per la visita della SVR12.

Pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni:
Sofosbuvir è stato analizzato in 41 pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni con infezione da HCV di genotipo 2 (n = 13) o genotipo 3 (n = 28). L'età mediana era di 9 anni (intervallo: da 6 a 11); il 73% dei pazienti era di sesso femminile; il 71% era di etnia bianca, il 20% di etnia asiatica e il 15% di origine ispanico/ latina- il peso corporeo medio era 33,7 kg (intervallo: da 15,1 a 80,0 kg); il 98% dei pazienti era naïve al trattamento; il 46% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, pari o superiori a 800.000 UI/mL; nessuno dei pazienti era affetto da cirrosi. La maggior parte dei pazienti (98%) era stata infettata attraverso trasmissione verticale.

La percentuale complessiva di SVR12 era pari al 100% (100% [13/13] nei pazienti con genotipo 2 e 100% [28/28] nei pazienti con genotipo 3). Durante il trattamento, nessuno dei pazienti ha presentato insuccesso virologico o recidiva.

Pazienti di età compresa tra 3 e < 6 anni:
Sofosbuvir è stato analizzato in 13 pazienti di età compresa tra 3 e < 6 anni con infezione da HCV di genotipo 2 (n = 5) o genotipo 3 (n = 8). L'età mediana era di 4 anni (intervallo: da 3 a 5); il 77% dei pazienti era di sesso femminile; il 69% era di etnia bianca, l'8% di etnia nera, l'8% di etnia asiatica e l'8% di origine ispanico/latina ; il peso corporeo medio era 16,8 kg (intervallo: da 13,0 a 19,2 kg); il 100% dei pazienti era naïve al trattamento; il 23% aveva livelli di RNA-HCV, al basale, pari o superiori a 800.000 UI/mL; nessuno dei pazienti era affetto da cirrosi. La maggior parte dei pazienti (85%) era stata infettata attraverso trasmissione verticale.

La percentuale complessiva di SVR12 era pari al 92% (80% [4/5] nei pazienti con genotipo 2 e 100% [8/8] nei pazienti con genotipo 3). Durante il trattamento, nessuno dei pazienti ha presentato un insuccesso virologico o recidiva; un paziente con infezione da HCV di genotipo 2 ha interrotto prematuramente il trattamento dello studio dopo tre giorni a causa di sapore anormale del medicinale e non si è presentato per la visita post-trattamento alla settimana 12.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico che viene ampiamente metabolizzato. Il metabolita attivo si forma negli epatociti e non viene osservato nel plasma.Il principale metabolita (>90%), GS-331007, è inattivo e si forma attraverso vie sequenziali e parallele alla formazione del metabolita attivo.

Assorbimento

Le proprietà farmacocinetiche di sofosbuvir e del principale metabolita circolante GS-331007 sono state determinate in soggetti adulti sani e in pazienti affetti da epatite C cronica. Dopo somministrazione orale, sofosbuvir è stato assorbito rapidamente e il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato ~0,5-2 ore dopo la somministrazione, indipendentemente dal livello di dose. Il picco di concentrazione plasmatica di GS-331007 è stato osservato da 2 a 4 ore dopo la somministrazione. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, in pazienti con infezione da HCV di genotipo da 1 a 6 (n = 986) allo stato stazionario, l'AUC_{0-24} di sofosbuvir e di GS-331007 è stata, rispettivamente, di 1.010 ng•h/mL e di 7.200 ng•h/mL. In confronto ai soggetti sani (n = 284), nei pazienti con infezione da HCV. l'AUC_{0-24} di sofosbuvir e di GS-331007 è stata, rispettivamente, superiore del 57% e inferiore del 39%.

Effetti dell'assunzione di cibo
Rispetto all'assunzione a digiuno, la somministrazione di una dose singola di sofosbuvir con un pasto standardizzato a elevato contenuto lipidico ha rallentato la velocità di assorbimento di sofosbuvir. L'entità dell'assorbimento di sofosbuvir è aumentata di circa 1,8 volte, con un effetto limitato sul picco di concentrazione. L'esposizione a GS-331007 non è risultata modificata in presenza di un pasto a elevato contenuto lipidico.

Distribuzione

Sofosbuvir non è un substrato per i trasportatori di captazione epatici, del polipeptide trasportatore di anioni organici (*organic anion-transporting polypetide*, OATP) 1B1 o 1B3 e del trasportatore di cationi organici (*organic cation transporter*, OCT) 1. Anche se soggetto a secrezione tubulare attiva, GS-331007 non è un substrato dei trasportatori renali come il trasportatore di anioni organici (*organic anion transporter*, OAT) 1 o 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP o MATE1. Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori dei trasportatori dei farmaci P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. GS-331007 non è un inibitore di OAT1, OCT2 e MATE1.

Sofosbuvir è legato per l'85% circa alle proteine plasmatiche umane (dati *ex vivo*) e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 1 µg/mL e 20 µg/mL. Il legame proteico di GS-331007 nel plasma umano è risultato minimo. Dopo una dose singola da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del ^{14}C è stato di circa 0,7.

Biotrasformazione

Sofosbuvir è ampiamente metabolizzato nel fegato a formare l'analogo nucleosidico trifosfato GS-461203, farmacologicamente attivo. La via di attivazione metabolica coinvolge l'idrolisi sequenziale del residuo estere carbossilico, catalizzata dagli enzimi umani catepsina A (CatA) o carbossilesterasi 1 (CES1) e il clivaggio del fosforamidato da parte della proteina legante il nucleotide HINT1 (*histidine triad nucleotide-binding protein 1*), seguito da fosforilazione da parte della via di biosintesi del nucleotide pirimidinico. La defosforilazione induce la formazione del metabolita nucleosidico GS-331007, che non può essere ri-fosforilato in misura efficace e non possiede alcuna

attività anti-HCV *in vitro*. Sofosbuvir e GS-331007 non sono substrati o inibitori degli enzimi UGT1A1 o CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6.

Dopo una singola dose orale da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir, sofosbuvir e GS-331007 sono stati responsabili, rispettivamente, del 4% e >90% circa dell'esposizione sistemica correlata al farmaco (somma dell'AUC corretta per il peso molecolare di sofosbuvir e dei suoi metaboliti).

Eliminazione

Dopo una singola dose orale da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir, il recupero totale medio della dose è stato superiore al 92% e costituito, rispettivamente, all'80%, 14% e 2,5% circa, dal recupero nelle urine, nelle feci e nell'aria espirata. La maggior parte della dose di sofosbuvir recuperata nelle urine è stata costituita da GS-331007 (78%), mentre il 3,5% è stato recuperato sotto forma di sofosbuvir. Questi dati indicano che la clearance renale è la via di eliminazione principale di GS-331007 e che una percentuale elevata è secreta attivamente. L'emivita terminale mediana di sofosbuvir e GS-331007 è stata, rispettivamente, di 0,4 e 27 ore.

Linearità/Non linearità

La linearità di dose di sofosbuvir e del suo metabolita principale, GS-331007, è stata determinata in soggetti sani a digiuno. Nell'intervallo di dosi compreso tra 200 mg e 400 mg, le AUC di sofosbuvir e GS-331007 sono pressoché proporzionali alla dose.

Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

Genere ed etnia
Per sofosbuvir e GS-331007 non sono state riscontrate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti dovute al genere o all'etnia.

Anziani
L'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV, ha evidenziato che, nella fascia d'età analizzata (19-75 anni), l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007. Gli studi clinici condotti con sofosbuvir hanno incluso 65 pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Le percentuali di risposta osservate nei pazienti di età superiore ai 65 anni sono state simili a quelle dei pazienti più giovani in tutti i gruppi di trattamento.

Compromissione renale
La Tabella 24 riassume gli effetti dei vari gradi di compromissione renale (CR) sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007 rispetto a soggetti con funzione renale normale, che sono descritti nel paragrafo seguente.

Tabella 24: Effetti dei vari gradi di compromissione renale sulle esposizioni (AUC) a sofosbuvir e GS-331007 rispetto a soggetti con funzione renale normale

	Soggetti HCV negativi					Soggetti con infezione da HCV	
	CR lieve (eGFR ≥50 e <80 mL/min/ 1,73m^2)	CR moderata (eGFR ≥30 e <50 mL/min/ 1,73m^2)	CR severa (eGFR <30 mL/ min/ 1,73m^2)	ESRD che richiedeva dialisi		CR severa (eGFR <30 mL/ min/ 1,73m^2)	ESRD che richiedeva dialisi
				Dosato 1 ora prima della dialisi	Dosato 1 ora dopo la dialisi		
Sofosbuvir	↑1,6 volte	↑2,1 volte	↑2,7 volte	↑1,3 volte	↑1,6 volte	↑~2 volte	↑1,9 volte
GS-331007	↑1,6 volte	↑1,9 volte	↑5,5 volte	↑≥10 volte	↑≥20 volte	↑~7 volte	↑21 volte

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata dopo la somministrazione di una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, in pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale lieve (eGFR ≥50 e <80 mL/min/1,73m^2), moderata (eGFR ≥30 e <50 mL/min/1,73m^2) e severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2) e in pazienti con ESRD e necessità di emodialisi, in confronto ai pazienti adulti con funzione renale normale (eGFR >80 mL/min/1,73 m^2). GS-331007 è rimosso con successo tramite emodialisi con un coefficiente di estrazione del 53% circa. Dopo una singola dose di 400 mg di sofosbuvir, un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% della dose di sofosbuvir somministrata.

Nei pazienti adulti con infezione da HCV con compromissione renale severa trattati con sofosbuvir 200 mg e ribavirina (n = 10) o con sofosbuvir 400 mg e ribavirina (n = 10) per 24 settimane, oppure con ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) per 12 settimane, la farmacocinetica di sofosbuvir e di GS-331007 era in linea con quella osservata nei pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale severa.

La farmacocinetica di sofosbuvir e di GS-331007 è stata studiata in pazienti adulti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi trattati con ledipasvir/sofosbuvir (n=94) per 8, 12 o 24 settimane oppure con sofosbuvir/velpatasvir (n=59) per 12 settimane, ed è stata confrontata con la farmacocinetica nei pazienti senza compromissione renale degli studi clinici di fase 2/3 su ledipasvir/sofosbuvir e sofosbuvir/velpatasvir (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica
La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata dopo la somministrazione di 400 mg di sofosbuvir per 7 giorni in pazienti adulti con infezione da HCV e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). In confronto ai pazienti con funzione epatica normale, l'AUC_{0-24} di sofosbuvir è stata superiore, rispettivamente, del 126% e 143%, in caso di compromissione epatica moderata e severa, mentre l'AUC_{0-24} di GS-331007 è stata superiore, rispettivamente, del 18% e 9%. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti adulti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007. Non è raccomandato alcun adattamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni, le esposizioni a sofosbuvir e GS-331007 erano simili a quelle degli adulti ottenute dagli studi di fase 2/3 dopo la somministrazione di sofosbuvir.

La farmacocinetica di sofosbuvir e GS-331007 non è stata stabilita nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni (vedere paragrafo 4.2).

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

È stato dimostrato che l'efficacia, in termini di risposta virologica rapida, è correlata all'esposizione a sofosbuvir oltre che a GS-331007. Non è però stato evidenziato che queste entità siano marcatori surrogati generali di efficacia (SVR12) alla dose terapeutica di 400 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicologia a dosi ripetute sul ratto e sul cane, dosi elevate di una miscela diastereomerica 1:1 hanno causato effetti avversi epatici (cane) e cardiaci (ratto) e reazioni gastrointestinali (cane). Non è stato possibile rilevare l'esposizione a sofosbuvir in studi su roditori probabilmente a causa dell'elevata attività delle esterasi; l'esposizione al principale metabolita GS-331007 alla dose avversa è stata tuttavia superiore di 29 volte (ratto) e 123 volte (cane), rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir. In studi di tossicità cronica, non sono stati osservati effetti epatici e cardiaci a seguito di esposizioni superiori di 9 volte (ratto) e 27 volte (cane), rispetto all'esposizione clinica.

Sofosbuvir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo,* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con l'utilizzo di linfociti umani del sangue periferico e test del micronucleo nel topo *in vivo*.

Studi di cancerogenicità sul topo e sul ratto non indicano alcun potenziale cancerogeno di sofosbuvir, somministrato a dosi fino a 600 mg/kg/die nel topo e a 750 mg/kg/die nel ratto. L'esposizione a GS-331007 in questi studi è stata superiore fino a 30 volte (topo) e 15 volte (ratto), rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir.

Sofosbuvir non ha avuto effetti sulla vitalità embrio-fetale o sulla fertilità nel ratto e non è stato teratogeno in studi sullo sviluppo del ratto e del coniglio. Non sono stati riferiti effetti avversi sul comportamento, sulla riproduzione o sullo sviluppo della prole nel ratto. In studi sul coniglio, l'esposizione a sofosbuvir è stata superiore di 9 volte rispetto all'esposizione clinica prevista. In studi sul ratto non è stato possibile determinare l'esposizione a sofosbuvir, ma i margini di esposizione basati sul principale metabolita umano erano compresi tra 8 e 28 volte l'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir.

Il materiale derivato da sofosbuvir ha attraversato la placenta in ratte gravide e nel latte di ratte che allattavano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo del granulato

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Silice colloidale anidra
Sodio stearil fumarato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Macrogol 400
Copolimero dell'ammonio metacrilato
Talco
Acido stearico

Laurilsolfato di sodio
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sovaldi granulato orale 150 mg e 200 mg è disponibile in bustine con film di poliestere/alluminio/polietilene in scatole. Ogni scatola contiene 28 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2014
Data più recente di rinnovo: 17 settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE E DELLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sovaldi 400 mg compresse rivestite con film
sofosbuvir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film.
84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/894/001 28 compresse rivestite con film
EU/1/13/894/002 84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sovaldi 400 mg compresse rivestite con film [solo confezionamento secondario]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE E DELLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sovaldi 200 mg compresse rivestite con film
sofosbuvir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di sofosbuvir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/894/003 28 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sovaldi 200 mg compresse rivestite con film [solo confezionamento secondario]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DELLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sovaldi 150 mg granulato rivestito in bustina
sofosbuvir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina di granulato rivestito contiene 150 mg di sofosbuvir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 bustine in scatola.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/894/004 28 bustine

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sovaldi 150 mg granulato rivestito in bustina [solo confezionamento secondario]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI PICCOLE DIMENSIONI

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sovaldi 150 mg granulato rivestito in bustina
sofosbuvir
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO <CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

GILEAD

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DELLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sovaldi 200 mg granulato rivestito in bustina
sofosbuvir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina di granulato rivestito contiene 200 mg di sofosbuvir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 bustine in scatola.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/894/005 28 bustine

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sovaldi 200 mg granulato rivestito in bustina [solo confezionamento secondario]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sovaldi 200 mg granulato rivestito in bustina
sofosbuvir
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

GILEAD

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Sovaldi 400 mg compresse rivestite con film
Sovaldi 200 mg compresse rivestite con film
sofosbuvir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio,si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Sovaldi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Sovaldi
3. Come prendere Sovaldi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sovaldi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Se Sovaldi è stato prescritto per suo/a figlio/a, tutte le informazioni in questo foglio illustrativo sono applicabili a suo/a figlio/a (in questo caso, legga "suo/a figlio/a" invece di "lei").

1. Cos'è Sovaldi e a cosa serve

Sovaldi contiene il principio attivo sofosbuvir, e viene somministrato per trattare l'infezione da virus dell'epatite C, in adulti e bambini di età pari o superiore a 3 anni.

L'epatite C è un'infezione del fegato causata da un virus. Questo medicinale agisce abbassando la quantità di virus dell'epatite C nell'organismo ed eliminando il virus dal sangue dopo un certo periodo di tempo.

Sovaldi deve sempre essere assunto con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C, perché da solo non ha alcun effetto. Viene solitamente assunto con:

- ribavirina (nei bambini e nei pazienti adulti), oppure
- peginterferone alfa e ribavirina (nei pazienti adulti).

È molto importante leggere anche i fogli illustrativi degli altri medicinali che assumerà insieme a Sovaldi. Per qualsiasi dubbio sui suoi medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Sovaldi

Non prenda Sovaldi
- se è allergico a sofosbuvir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio illustrativo).

- **se attualmente sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**
  - **rifampicina** (un antibiotico usato per trattare infezioni come la tubercolosi);
  - **iperico** o Erba di S. Giovanni (un medicinale a base di erbe usato per trattare la depressione);

- **carbamazepina, fenobarbital e fenitoina** (medicinali usati per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni).

→Se una di queste condizioni la riguarda, informi immediatamente il medico.

Avvertenze e precauzioni
Sovaldi deve sempre essere assunto con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C (vedere paragrafo 1 sopra). Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale se:

- sta prendendo o ha preso negli ultimi mesi amiodarone, un medicinale per il trattamento del battito cardiaco irregolare, poiché può causare un rallentamento del battito del cuore con esito fatale. Il medico può considerare trattamenti diversi se lei ha assunto questo medicinale. Se il trattamento con Sovaldi è necessario, potrebbe essere sottoposto a monitoraggio cardiaco supplementare
- ha problemi al fegato diversi dall'epatite C, ad esempio, se è in attesa di un trapianto di fegato
- ha in corso o ha avuto un'infezione con il virus dell'epatite B, in quanto il medico può decidere per una più stretta osservazione
- ha il diabete. Dopo l'inizio della terapia con Sovaldi, può essere necessario un monitoraggio più attento dei livelli di glucosio nel sangue e/o una modifica della terapia antidiabetica. Alcuni pazienti diabetici hanno manifestato bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) dopo aver iniziato il trattamento con medicinali quali Sovaldi.

Informi immediatamente il medico se sta assumendo o ha assunto negli ultimi mesi medicinali per problemi cardiaci e se durante il trattamento si manifestano:
- battito cardiaco rallentato o irregolare, o problemi di ritmo cardiaco;
- fiato corto o peggioramento di una condizione di fiato corto esistente;
- dolore al petto;
- leggera confusione mentale;
- palpitazioni;
- sensazione di svenimento o svenimento.

Analisi del sangue
Il medico effettuerà determinate analisi del sangue prima, durante e dopo il trattamento con Sovaldi. In questo modo il medico potrà:
- decidere quali altri medicinali deve assumere insieme a Sovaldi e per quanto tempo;
- confermare che il trattamento è stato efficace e in lei non è più presente il virus dell'epatite C.

Bambini e adolescenti
Non dia questo medicinale a bambini sotto i 3 anni di età. L'uso di Sovaldi nei bambini di età inferiore a 3 anni non è ancora stato studiato.

Altri medicinali e Sovaldi
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Warfarin e altri medicinali simili denominati antagonisti della vitamina K sono utilizzati per fluidificare il sangue. Il medico potrà aumentare la frequenza delle analisi del sangue per controllare che la coagulazione avvenga correttamente.

La funzionalità epatica può subire alterazioni con il trattamento dell'epatite C e, pertanto, avere conseguenze su altri medicinali (ad es. medicinali utilizzati per sopprimere il sistema immunitario, ecc.). Il medico può avere la necessità di monitorare attentamente questi altri medicinali che lei sta assumendo e modificare la dose dopo l'inizio della terapia con Sovaldi.

Si rivolga al medico prima di prendere Sovaldi se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- oxcarbazepina (un medicinale usato per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);

- modafinil (un medicinale usato per trattare le persone che soffrono di narcolessia e aiutarle a restare sveglie);
- rifapentina (un medicinale usato per trattare le infezioni, inclusa la tubercolosi);

perché questi medicinali possono ridurre l'efficacia di Sovaldi.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- amiodarone, usato per il trattamento del battito cardiaco irregolare.

Se ha qualsiasi dubbio sui medicinali che può assumere con Sovaldi, si rivolga al medico o al farmacista.

Gravidanza e contraccezione
Se fa uso di Sovaldi insieme a ribavirina deve essere evitata una gravidanza. È molto importante leggere con molta attenzione il paragrafo "Gravidanza" del foglio illustrativo della ribavirina. Ribavirina può essere molto dannosa per il feto. È necessario prendere precauzioni particolari nell'attività sessuale se vi è una qualsiasi possibilità che si verifichi una gravidanza.

- Sovaldi viene utilizzato normalmente con ribavirina. La ribavirina può danneggiare il feto. È quindi molto importante che lei (o la sua partner) **eviti una gravidanza** durante il trattamento.
- Lei o la sua partner dovete utilizzare un metodo contraccettivo efficace **durante e dopo il trattamento**. È molto importante leggere con molta attenzione il paragrafo "Gravidanza" del foglio illustrativo della ribavirina. Chieda al medico quale metodo contraccettivo efficace è adatto a lei.
- Se lei o la sua partner rimane incinta durante il trattamento con Sovaldi o nei mesi seguenti, **deve rivolgersi immediatamente al medico**.

Allattamento
Non deve allattare con latte materno durante il trattamento con Sovaldi. Non è noto se sofosbuvir, il principio attivo di Sovaldi, passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Durante l'assunzione di Sovaldi insieme ad altri medicinali per il trattamento dell'infezione da epatite C, i pazienti hanno manifestato stanchezza, capogiri, visione annebbiata e riduzione dell'attenzione. Se avverte sensazione di stanchezza o capogiro, ha la visione offuscata o riduzione dell'attenzione dopo l'assunzione di Sovaldi non deve intraprendere attività come guidare veicoli o motoveicoli o utilizzare macchinari.

Sovaldi contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Sovaldi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose raccomandata
Assuma Sovaldi seguendo le istruzioni del medico. La dose raccomandata di Sovaldi **negli adulti** è di **una compressa (400 mg) una volta al giorno**, con il cibo. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Sovaldi.

La dose raccomandata di Sovaldi **nei bambini di età pari o superiore a 3 anni è in base al peso corporeo. Assuma Sovaldi con il cibo, seguendo le istruzioni del medico.**

Deglutisca le compresse intere. Non le mastichi, spezzi o frantumi perché hanno un gusto molto amaro. Informi il medico o il farmacista se ha difficoltà a deglutire le compresse.

Sovaldi deve sempre essere assunto insieme ad altri medicinali usati per il trattamento dell'epatite C seguendo le istruzioni del medico.

Se vomita **entro 2 ore** dall'assunzione di Sovaldi, prenda un'altra dose. Se vomita **dopo 2 ore** dall'assunzione di Sovaldi, non deve prendere un'altra dose fino alla dose successiva all'ora stabilita.

Problemi ai reni
Informi il medico se ha problemi ai reni o se è sottoposto/a a dialisi renale.

Se prende più Sovaldi di quanto deve
Se accidentalmente assume una dose maggiore di quella raccomandata, consulti immediatamente il medico o il pronto soccorso più vicino. Porti con sé il flacone contenente le compresse, in modo da poter spiegare facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Sovaldi
È importante non dimenticare alcuna dose di questo medicinale.

Se dimentica una dose:
- **e se ne accorge entro 18 ore** dal momento in cui solitamente assume Sovaldi, deve assumere la dose il più presto possibile. Prenda quindi la dose successiva all'ora abituale.
- **e se ne accorge 18 o più ore** dopo il momento in cui solitamente assume Sovaldi**,** attenda e prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia (due dosi a breve distanza l'una dall'altra).

Non interrompa il trattamento con Sovaldi
Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che non glielo abbia ordinato il medico. È molto importante completare l'intero trattamento per dare ai medicinali la possibilità di combattere l'infezione da virus dell'epatite C.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Quando assume Sovaldi in associazione con amiodarone (un farmaco utilizzato per problemi al cuore), può manifestare uno o più dei seguenti effetti indesiderati:
- battito cardiaco rallentato o irregolare o problemi di ritmo cardiaco
- fiato corto o peggioramento della sensazione di fiato corto che aveva in precedenza

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato tra quelli elencati sopra durante la terapia si rivolga al medico o al farmacista.

Quando assume Sovaldi con ribavirina o peginterferone alfa e ribavirina può manifestare uno o più dei seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni
(*possono interessare più di 1 persona su 10*)
- febbre, brividi, sintomi simil-influenzali
- diarrea, nausea, vomito
- difficoltà a dormire (insonnia)
- sensazione di stanchezza e irritabilità
- cefalea
- eruzione cutanea, prurito

- perdita dell'appetito, riduzione dell'appetito
- sensazione di capogiro
- fastidio e dolore muscolare, dolore alle articolazioni
- fiato corto, tosse

Le analisi del sangue possono evidenziare:
- una bassa conta di globuli rossi (anemia); i segni possono comprendere sensazione di stanchezza, mal di testa, fiato corto in occasione di sforzi fisici
- una bassa conta dei globuli bianchi (neutropenia); i segni possono comprendere un maggior numero di infezioni con febbre e brividi oppure mal di gola o ulcere della bocca
- una bassa conta delle piastrine
- alterazioni a carico del fegato (evidenziate da quantità maggiori di una sostanza chiamata bilirubina nel sangue)

Effetti indesiderati comuni
(*possono manifestarsi fino a 1 persona su 10*)
- cambiamenti dell'umore, umore depresso, sensazione di ansia e sensazione di agitazione
- visione annebbiata
- mal di testa grave (emicrania), perdita della memoria, perdita della concentrazione
- perdita di peso
- fiato corto in occasione di sforzi fisici
- fastidio allo stomaco, stitichezza, bocca secca, indigestione, reflusso acido
- perdita di capelli e assottigliamento dei capelli
- pelle secca
- dolore lombare, spasmi muscolari
- dolore al torace, sensazione di debolezza
- raffreddore (nasofaringite)

Altri effetti che possono essere osservati durante il trattamento con sofosbuvir:
La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
- eruzione cutanea grave diffusa con esfoliazione della pelle che può essere accompagnata da febbre, sintomi simil-influenzali, vescicole in bocca, agli occhi e/o ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson).

→Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, informi il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Sovaldi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Sovaldi

- **Il principio attivo è** sofosbuvir. Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir o 200 mg di sofosbuvir.

- **Gli altri componenti sono**
  Nucleo della compressa:
  mannitolo, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

  Film di rivestimento:
  Polivinil alcool, titanio diossido, macrogol 3350, talco, ferro ossido giallo.

Descrizione dell'aspetto di Sovaldi e contenuto della confezione
Le compresse rivestite con film di Sovaldi 400 mg sono compresse gialle, a forma di capsula, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "7977" sull'altro lato. Una compressa è lunga circa 20 mm e larga circa 9 mm.

Le compresse rivestite con film di Sovaldi 200 mg sono compresse gialle, di forma ovale, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "200" sull'altro lato. Una compressa è lunga circa 15 mm e larga circa 8 mm.

Ogni flacone di compresse rivestite con film di Sovaldi da 400 mg contiene l'agente essiccante gel di silice, che deve rimanere nel flacone per la protezione delle compresse. L'agente essiccante gel di silice è contenuto in una bustina o in un contenitore separato e non deve essere ingerito.

Sono disponibili le seguenti confezioni:
- scatole esterne contenenti 1 flacone da 28 compresse rivestite con film per le compresse rivestite con film da 400 mg e 200 mg
- e 84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film solo per le compresse rivestite con film da 400 mg. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Sovaldi 150 mg granulato rivestito in bustina
Sovaldi 200 mg granulato rivestito in bustina
sofosbuvir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Sovaldi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Sovaldi
3. Come prendere Sovaldi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sovaldi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Se Sovaldi è stato prescritto per suo/a figlio/a, tutte le informazioni in questo foglio illustrativo sono applicabili a suo/a figlio/a (in questo caso, legga "suo/a figlio/a" invece di "lei").

1. Cos'è Sovaldi e a cosa serve

Sovaldi granulato contiene il principio attivo sofosbuvir, e viene somministrato in formulazione di granulato per trattare l'infezione da virus dell'epatite C, in **adulti** e **bambini di età pari o superiore a 3 anni.**

L'epatite C è un'infezione del fegato causata da un virus. Questo medicinale agisce abbassando la quantità di virus dell'epatite C nell'organismo ed eliminando il virus dal sangue dopo un certo periodo di tempo.

Sovaldi deve sempre essere assunto con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C, perché da solo non ha alcun effetto. Viene solitamente assunto con:

- ribavirina (nei bambini e nei pazienti adulti), oppure
- peginterferone alfa e ribavirina (nei pazienti adulti).

È molto importante leggere anche i fogli illustrativi degli altri medicinali che lei assumerà insieme a Sovaldi. Per qualsiasi dubbio sui suoi medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Sovaldi

Non prenda Sovaldi
- se è allergico a sofosbuvir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio illustrativo).

- **se attualmente sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**
- **rifampicina** (un antibiotico usato per trattare infezioni come la tubercolosi);
- **iperico** o Erba di S. Giovanni (un medicinale a base di erbe usato per trattare la depressione);

- **carbamazepina, fenobarbital e fenitoina** (medicinali usati per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni).

→ Se una di queste condizioni la riguarda, informi immediatamente il medico.

Avvertenze e precauzioni
Sovaldi deve sempre essere assunto con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C (vedere paragrafo 1 sopra). Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale se:

- sta prendendo o ha preso negli ultimi mesi amiodarone, un medicinale per il trattamento del battito cardiaco irregolare, poiché può causare un rallentamento del battito del cuore con esito fatale. Il medico può considerare trattamenti diversi se lei ha assunto questo medicinale. Se il trattamento con Sovaldi è necessario, potrebbe essere sottoposto a monitoraggio cardiaco supplementare
- ha problemi al fegato diversi dall'epatite C, ad esempio, se è in attesa di un trapianto di fegato
- ha in corso o ha avuto un'infezione con il virus dell'epatite B, in quanto il medico può decidere per una più stretta osservazione
- ha il diabete. Dopo l'inizio della terapia con Sovaldi, può essere necessario un monitoraggio più attento dei livelli di glucosio nel sangue o una modifica della terapia antidiabetica. Alcuni pazienti diabetici hanno manifestato bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) dopo aver iniziato il trattamento con medicinali quali Sovaldi.

Informi immediatamente il medico se sta assumendo o ha assunto negli ultimi mesi medicinali per problemi cardiaci e se durante il trattamento si manifestano:
- battito cardiaco lento o irregolare, o disturbi del ritmo cardiaco;
- fiato corto o peggioramento di una condizione di fiato corto esistente;
- dolore al petto;
- leggera confusione mentale;
- palpitazioni;
- sensazione di svenimento o svenimento.

Analisi del sangue
Il medico effettuerà determinate analisi del sangue prima, durante e dopo il suo trattamento con Sovaldi. In questo modo il medico potrà:
- decidere quali altri medicinali deve assumere insieme a Sovaldi e per quanto tempo;
- confermare che il trattamento è stato efficace e in lei non è più presente il virus dell'epatite C.

Bambini
Non dia questo medicinale a bambini sotto i 3 anni di età. L'uso di Sovaldi nei bambini di età inferiore a 3 anni non è ancora stato studiato.

Altri medicinali e Sovaldi
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Warfarin e altri medicinali simili denominati antagonisti della vitamina K sono utilizzati per rendere il sangue più fluido. Il medico potrà aumentare la frequenza delle analisi del suo sangue per controllare che la coagulazione avvenga correttamente.

La funzionalità epatica può cambiare con il trattamento dell'epatite C e potrebbe interferire con altri farmaci (es. medicinali per la soprresione del suo sistema immunitario, etc). Il medico potrebbe dover monitorare attentamente gli altri medicinali che sta assumendo e apportare modifiche dopo l'inizio dell'assunzione di Sovaldi

Si rivolga al medico prima di prendere Sovaldi se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- oxcarbazepina (un medicinale usato per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);

- modafinil (un medicinale usato per trattare le persone che soffrono di narcolessia e aiutarle a restare sveglie);
- rifapentina (un medicinale usato per trattare le infezioni, inclusa la tubercolosi);

perché questi medicinali possono ridurre l'efficacia di Sovaldi.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- amiodarone, usato per il trattamento del battito cardiaco irregolare.

Se ha qualsiasi dubbio sui medicinali che può assumere con Sovaldi, si rivolga al medico o al farmacista.

Gravidanza e contraccezione
Se fa uso di Sovaldi insieme a ribavirina deve essere evitata una gravidanza. È molto importante leggere con molta attenzione il paragrafo "Gravidanza" del foglio illustrativo della ribavirina. Ribavirina può essere molto dannosa per il feto. È necessario prendere precauzioni particolari nell'attività sessuale se vi è una qualsiasi possibilità che si verifichi una gravidanza.

- Sovaldi viene utilizzato normalmente con ribavirina. La ribavirina può danneggiare il feto. È quindi molto importante che lei (o la sua partner) **eviti una gravidanza** durante il trattamento.
- Lei o la sua partner dovete utilizzare un metodo contraccettivo efficace **durante e dopo il trattamento**. È molto importante leggere con molta attenzione il paragrafo "Gravidanza" del foglio illustrativo della ribavirina. Chieda al medico quale metodo contraccettivo efficace è adatto a lei.
- Se lei o la sua partner rimane incinta durante il trattamento con Sovaldi o nei mesi seguenti, **deve rivolgersi immediatamente al medico**.

Allattamento
Non deve allattare con latte materno durante il trattamento con Sovaldi. Non è noto se sofosbuvir, il principio attivo di Sovaldi, passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Durante l'assunzione di Sovaldi insieme ad altri medicinali per il trattamento dell'infezione da epatite C, i pazienti hanno manifestato stanchezza, capogiri, visione offuscata e riduzione dell'attenzione. Se avverte sensazione di stanchezza o capogiro, ha visione annebbiata o riduzione dell'attenzione dopo l'assunzione di Sovaldi non deve intraprendere attività come guidare veicoli o motoveicoli o utilizzare macchinari.

Sovaldi granulato contiene lattosio

- **Se il medico le ha diagnositicato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, informi il medico prima di prendere questo medicinale.**

Sovaldi granulato contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Sovaldi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose raccomandata
Assuma Sovaldi seguendo le istruzioni del medico. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Sovaldi e quante bustine deve prendere.

La dose raccomandata è **l'intero contenuto della/e bustina/e, una volta al giorno** poco prima del cibo, poco dopo il cibo o con il cibo.

Per facilitare la deglutizione del granulato orale di Sovaldi, è possibile usare del cibo o dell'acqua come descritto di seguito. In alternativa, Sovaldi può essere deglutito senza cibo o acqua.

Sovaldi deve sempre essere assunto insieme ad altri medicinali usati per il trattamento dell'epatite C seguendo le istruzioni del medico.

Come dare Sovaldi granulato con del cibo per aiutare la deglutizione:
1. Tenere la bustina con la linea di taglio rivolta verso l'alto
2. Agitare delicatamente la bustina per far depositare il contenuto
3. Aprire la bustina strappandola lungo la linea di taglio, oppure usare un paio di forbici per tagliare lungo la linea
4. Versare con cautela l'intero contenuto della bustina in uno o più cucchiai di un cibo morbido non acidificante, come sciroppo di cioccolato, purè di patate o gelato, a temperatura ambiente o inferiore
5. Assicurarsi che non rimanga granulato nella bustina
6. Prendere tutto il granulato entro 30 minuti da quando è stato mescolato con il cibo
7. La combinazione di cibo e granulato deve essere ingoiata senza masticare, per evitare il gusto amaro. Assicurarsi di aver mangiato tutto il cibo.

Come dare Sovaldi granulato senza cibo o acqua oppure con acqua per facilitare la deglutizione:
1. Tenere la bustina con la linea di taglio rivolta verso l'alto
2. Agitare delicatamente la bustina per far depositare il contenuto
3. Aprire la bustina strappandola lungo la linea di taglio, oppure usare un paio di forbici per tagliare lungo la linea
4. Il granulato può essere versato direttamente in bocca e ingoiato senza masticare, per evitare il gusto amaro, oppure con o senza liquidi non acidificanti come l'acqua. **Non usare** succhi di frutta, ad esempio di mela, mirtillo, uva, arancia o ananas, perché sono acidificanti e non devono essere usati.
5. Assicursi che non rimanga granulato nella bustina
6. Deglutire tutto il granulato.

Se vomita **entro 2 ore** dall'assunzione di Sovaldi, prenda un'altra dose. Se vomita **dopo 2 ore** dall'assunzione di Sovaldi, non deve prendere un'altra dose fino alla dose successiva all'ora stabilita.

Problemi ai reni
Informi il medico se ha problemi ai reni o se è sottoposto/a a dialisi renale.

Se prende più Sovaldi di quanto deve
Se accidentalmente assume una dose maggiore di quella raccomandata, consulti immediatamente il medico o il pronto soccorso più vicino. Porti con sé la scatola contenente le bustine, in modo da poter spiegare facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Sovaldi
È importante non dimenticare alcuna dose di questo medicinale.

Se dimentica una dose:
- **e se ne accorge entro 18 ore** dal momento in cui solitamente assume Sovaldi, deve assumere la dose il più presto possibile. Prenda quindi la dose successiva all'ora abituale.
- **e se ne accorge 18 o più ore** dopo il momento in cui solitamente assume Sovaldi, attenda e prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia (due dosi a breve distanza l'una dall'altra).

Non interrompa il trattamento con Sovaldi
Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che non glielo abbia ordinato il medico. È molto importante completare l'intero trattamento per dare ai medicinali la possibilità di combattere l'infezione da virus dell'epatite C.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Quando assume Sovaldi in associazione con amiodarone (un farmaco utilizzato per problemi al cuore), può manifestare uno o più dei seguenti effetti indesiderati:
- battito cardiaco rallentato o irregolare o problemi di ritmo cardiaco
- fiato corto o peggioramento di una condizione di fiato corto già presente.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato tra quelli elencati sopra durante la terapia si rivolga al medico o al farmacista.

Quando assume Sovaldi con ribavirina o peginterferone alfa e ribavirina può manifestare uno o più dei seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni
(*possono interessare più di 1 persona su 10*)
- febbre, brividi, sintomi simil-influenzali
- diarrea, nausea, vomito
- difficoltà a dormire (insonnia)
- sensazione di stanchezza e irritabilità
- cefalea
- eruzione cutanea, prurito
- perdita dell'appetito, riduzione dell' appetito
- sensazione di capogiro
- fastidio e dolore muscolare, dolore alle articolazioni
- fiato corto, tosse

Le analisi del sangue possono evidenziare:
- una bassa conta di globuli rossi (anemia); i segni possono comprendere sensazione di stanchezza, mal di testa, fiato corto in occasione di sforzi fisici
- una bassa conta dei globuli bianchi (neutropenia); i segni possono comprendere un maggior numero di infezioni con febbre e brividi oppure mal di gola o ulcere della bocca
- una bassa conta delle piastrine
- alterazioni a carico del fegato (evidenziate da quantità maggiori di una sostanza chiamata bilirubina nel sangue)

Effetti indesiderati comuni
(*possono manifestarsi fino a 1 persona su 10*)
- cambiamenti dell'umore, umore depresso, sensazione di ansia e sensazione di agitazione
- visioneoffuscata
- mal di testa grave (emicrania), perdita della memoria, perdita della concentrazione
- perdita di peso
- fiato corto in occasione di sforzi fisici
- fastidio allo stomaco, stitichezza, bocca secca, indigestione, reflusso acido
- perdita di capelli e assottigliamento dei capelli
- pelle secca
- dolore lombare, spasmi muscolari

- dolore al torace, sensazione di debolezza
- raffreddore (nasofaringite)

Altri effetti che possono essere osservati durante il trattamento con sofosbuvir:
La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
- eruzione cutanea grave diffusa con esfoliazione della pelle che può essere accompagnata da febbre, sintomi simil-influenzali, vescicole in bocca, agli occhi e/o ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson).

→Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, informi il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. uò inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Sovaldi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sulla scatola dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Sovaldi

Il principio attivo è sofosbuvir.
- **Sovaldi 150 mg granulato rivestito in bustina** contiene 150 mg di sofosbuvir.
- **Sovaldi 200 mg granulato rivestito in bustina** contiene 200 mg di sofosbuvir.
- **Gli altri componenti sono** lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, silice colloidale anidra, sodio stearil fumarato, ipromellosa, macrogol 400, copolimero di amino metacrilato, talco, acido stearico, laurilsolfato di sodio.

Descrizione dell'aspetto di Sovaldi e contenuto della confezione
Il granulato si presenta da bianco a biancastro ed è contenuto in una bustina.

È disponibile la seguente confezione:
- scatola esterna contenente 28 bustine.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu