

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sovaldi 400 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film gialla, a forma di capsula, di dimensioni 20 mm x 9 mm, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "7977" 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 (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 è una compressa da 400 mg per via orale una volta al giorno, da assumersi 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**

Popolazione di pazienti*	Trattamento	Durata
Pazienti con CHC di genotipo 1, 4, 5 o 6	Sovaldi + ribavirina + peginterferone alfa	12 settimane <sup>a, b</sup>
	Sovaldi + ribavirina Da utilizzare solo per i pazienti non eleggibili o intolleranti a peginterferone alfa (vedere paragrafo 4.4)	24 settimane
Pazienti con CHC di genotipo 2	Sovaldi + ribavirina	12 settimane <sup>b</sup>
Pazienti con CHC di genotipo 3	Sovaldi + ribavirina + peginterferone alfa	12 settimane <sup>b</sup>
	Sovaldi + ribavirina	24 settimane
Pazienti con CHC in attesa di trapianto di fegato	Sovaldi + ribavirina	Fino al trapianto di fegato <sup>c</sup>

\*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. Vedere Popolazioni particolari di pazienti: Pazienti in attesa di trapianto di fegato.*

La dose di ribavirina, usata in associazione con Sovaldi, si basa sul peso corporeo (<75 kg = 1.000 mg e ≥75 kg = 1.200 mg) e deve essere somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, con del 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*

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 a questo farmaco, 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 2 sono riportate indicazioni sulle modifiche della dose e l'interruzione della somministrazione sulla base della concentrazione di emoglobina e della funzione cardiaca del paziente.

**Tabella 2: Indicazioni sulle modifiche della dose di ribavirina in caso di somministrazione in associazione con Sovaldi**

<b>Analisi di laboratorio</b>	<b>Ridurre la dose di ribavirina a 600 mg/die se:</b>	<b>Interrompere la somministrazione di ribavirina se:</b>
Emoglobina nei soggetti senza patologia cardiaca	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Emoglobina nei soggetti con patologia cardiaca stabile all'anamnesi	riduzione dell'emoglobina $\geq 2$ 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).

#### *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).

#### Popolazioni particolari di pazienti

##### *Anziani*

Un aggiustamento 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 aggiustamento della dose per Sovaldi. La sicurezza e la dose appropriata di Sovaldi non sono state stabilite in pazienti con grave compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che rende necessaria l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (classe A, B o C secondo Child-Pugh-Turcotte [CPT]) non è necessario alcun aggiustamento della dose per 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*

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

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Sovaldi nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

La compressa rivestita con film è per uso orale. I pazienti devono essere istruiti a deglutire la compressa intera. La compressa rivestita con film non deve essere masticata o frantumata, in quanto il principio attivo ha un gusto amaro. La compressa deve essere assunta con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono essere informati che, in caso di vomito entro 2 ore dall'assunzione, devono assumere una nuova compressa. In caso di vomito 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 compressa 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.

#### **4.3 Controindicazioni**

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

#### **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.

##### 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

I regimi con Sovaldi senza interferone per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 e 6 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 a 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 raccomandato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina. Per ulteriori informazioni si rimanda al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina.

##### Uso con potenti induttori della P-gp

I medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina P (P-gp) nell'intestino (ad es. rifampicina, iperico [*Hypericum perforatum*], carbamazepina e fenitoina) possono ridurre in misura significativa la

concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Sovaldi. Questi medicinali non devono essere utilizzati con Sovaldi (vedere paragrafo 4.5).

#### Compromissione renale

La sicurezza di Sovaldi non è stata determinata in soggetti con grave compromissione renale (eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o ESRD che rende necessaria l'emodialisi. La dose appropriata, inoltre, non è stata stabilita. 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).

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

Non vi sono dati relativi all'uso di Sovaldi in pazienti con co-infezione HCV/HBV.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di Sovaldi non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni perché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in tale popolazione.

### **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 nucleotidiche 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 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 P-gp nell'intestino (ad es. rifampicina, iperico, carbamazepina e fenitoina) possono ridurre la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Sovaldi, e quindi non devono essere utilizzati con Sovaldi (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).

#### Altre interazioni

Le interazioni farmacologiche di Sovaldi con i medicinali che possono essere somministrati congiuntamente sono riassunte nella Tabella 3 (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 3: 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi
<b>ANALETICI</b>		
Modafinil	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	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.
<b>ANTICONVULSIVI</b>		
Carbamazepina Fenitoina Fenobarbital Oxcarbazepina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Si prevede che la somministrazione di Sovaldi in associazione con carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o oxcarbazepina riduca la concentrazione di sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Sovaldi. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata. Sovaldi non deve essere utilizzato con carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o oxcarbazepina, potenti induttori della P-gp intestinale (vedere paragrafo 4.4).
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Si prevede che la somministrazione di Sovaldi in associazione con rifabutina o rifapentina riduca la concentrazione di sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Sovaldi. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata. Sovaldi non deve essere utilizzato con rifampicina, un potente induttore della P-gp intestinale (vedere paragrafo 4.4).
<b>INTEGRATORI VEGETALI</b>		
Iperico ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Sovaldi non deve essere utilizzato con iperico, un potente induttore della P-gp intestinale (vedere paragrafo 4.4).
<b>MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HCV: INIBITORI DELLA PROTEASI DI HCV</b>		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ 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.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone <sup>f</sup> (terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die])	<p><i>R-metadone</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C<sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-metadone</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,95<sup>c</sup> (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30<sup>c</sup> (1,00; 1,69) C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,73<sup>c</sup> (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04<sup>c</sup> (0,89; 1,22) C<sub>min</sub> (ND)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o metadone in caso di uso di sofosbuvir in associazione con metadone.
<b>IMMUNOSOPPRESSIVI</b>		
Ciclosporina <sup>e</sup> (dose singola da 600 mg)	<p><i>Ciclosporina</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C<sub>min</sub> (ND)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o ciclosporina in caso di uso di sofosbuvir in associazione con ciclosporina.
Tacrolimus <sup>e</sup> (dose singola da 5 mg)	<p><i>Tacrolimus</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C<sub>min</sub> (ND)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o tacrolimus in caso di uso di sofosbuvir in associazione con tacrolimus.



Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA</b>		
Efavirenz <sup>f</sup> (600 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C<sub>min</sub> 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (ND)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o efavirenz in caso di uso di sofosbuvir in associazione con efavirenz.
Emtricitabina <sup>f</sup> (200 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	<p><i>Emtricitabina</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (ND)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o emtricitabina in caso di uso di sofosbuvir in associazione con emtricitabina.
Tenofovir disoproxil fumarato <sup>f</sup> (300 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (ND)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o tenofovir disoproxil fumarato in caso di uso di sofosbuvir in associazione con tenofovir disoproxil fumarato.
Rilpivirina <sup>f</sup> (25 mg una volta al giorno) <sup>y</sup>	<p><i>Rilpivirina</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C<sub>min</sub> (ND)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o rilpivirina in caso di uso di sofosbuvir in associazione con rilpivirina.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla somministrazione in associazione con Sovaldi
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLE PROTEASI dell'HIV</b>		
Darunavir potenziato con ritonavir <sup>f</sup> (800/100 mg una volta al giorno)	<p><i>Darunavir</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01)  ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00)  ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92)  ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)  C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05)  ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)  C<sub>min</sub> (ND)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o darunavir (potenziato con ritonavir) in caso di uso di sofosbuvir in associazione con darunavir.
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: inibitori dell'integrasi</b>		
Raltegravir <sup>f</sup> (400 mg due volte al giorno)	<p><i>Raltegravir</i></p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75)  ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91)  ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08)  ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)  C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,20)  ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08)  C<sub>min</sub> (ND)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir o raltegravir in caso di uso di sofosbuvir in associazione con raltegravir.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Norgestimato/etinil estradiolo	<p><i>Norelgestromina</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,22)  ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20)  C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>Norgestrel</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41)  ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44)  C<sub>min</sub> (ND)</p> <p><i>Etinil estradiolo</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,14 (0,96; 1,36)  ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25)  C<sub>min</sub> (ND)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento 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%

I medicinali che sono potenti induttori della P-gp nell'intestino (rifampicina, iperico, carbamazepina e fenitoina) possono ridurre significativamente la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico. Per questo motivo, sofosbuvir non deve essere somministrato insieme a induttori noti della P-gp.

## **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.

### 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 segnalati affaticamento, disturbi dell'attenzione, capogiri e offuscamento della vista (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il trattamento con sofosbuvir in associazione a ribavirina o a peginterferone alfa e ribavirina, le reazioni avverse al farmaco segnalate più frequentemente sono state compatibili con il profilo di sicurezza atteso per il trattamento con ribavirina e peginterferone alfa, senza che la frequenza o la gravità delle reazioni avverse al farmaco previste fossero aumentate.

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

La percentuale di soggetti che hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa di reazioni avverse è stata di 1,4% per i soggetti che hanno ricevuto un placebo, 0,5% per i soggetti che hanno ricevuto sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane, 0% per i soggetti che hanno ricevuto sofosbuvir + ribavirina per 16 settimane, 11,1% per i soggetti che hanno ricevuto peginterferone alfa + ribavirina per 24 settimane e 2,4% per i soggetti che hanno ricevuto sofosbuvir + peginterferone alfa + ribavirina per 12 settimane.

#### Tabella delle reazioni avverse

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

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riscontrate con sofosbuvir in associazione con ribavirina o in associazione con peginterferone alfa e ribavirina (Tabella 4). Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 4: Reazioni avverse al farmaco riscontrate con sofosbuvir in associazione con ribavirina o con peginterferone alfa e ribavirina.**

Frequenza	SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<i>Infezioni ed infestazioni:</i>		
Comune	rinofaringite	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>		
Molto comune	riduzione dell'emoglobina	anemia, neutropenia, riduzione della conta linfocitaria, riduzione della conta piastrinica
Comune	anemia	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>		
Molto comune		riduzione dell'appetito
Comune		riduzione del peso corporeo
<i>Disturbi psichiatrici:</i>		
Molto comune	insonnia	insonnia
Comune	depressione	depressione, ansia, agitazione
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>		
Molto comune	cefalea	capogiri, cefalea
Comune	disturbo dell'attenzione	emicrania, disturbi della memoria, disturbo dell'attenzione
<i>Patologie dell'occhio:</i>		
Comune		offuscamento della vista
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>		
Molto comune		dispnea, tosse
Comune	dispnea, dispnea da sforzo, tosse	dispnea da sforzo
<i>Patologie gastrointestinali:</i>		
Molto comune	nausea	diarrea, nausea, vomito
Comune	disturbi addominali, stipsi, dispepsia	stipsi, bocca secca, reflusso gastroesofageo
<i>Patologie epatobiliari:</i>		
Molto comune	aumento della bilirubina nel sangue	aumento della bilirubina nel sangue
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>		
Molto comune		eruzione cutanea, prurito
Comune	alopecia, cute secca, prurito	alopecia, cute secca
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>		
Molto comune		artralgia, mialgia
Comune	artralgia, dorsalgia, spasmi muscolari, mialgia	dorsalgia, spasmi muscolari

<b>Frequenza</b>	<b>SOF<sup>a</sup> + RBV<sup>b</sup></b>	<b>SOF + PEG<sup>c</sup> + RBV</b>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>		
Molto comune	affaticamento, irritabilità	brividi, affaticamento, malattia simil-influenzale, irritabilità, dolore, piressia
Comune	piressia, astenia	dolore toracico, astenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirina; c. PEG = peginterferone alfa

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

##### *Co-infezione HIV/HCV*

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

##### *Pazienti in attesa di trapianto di fegato*

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

#### 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 gravità 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 segni 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 ad azione diretta; codice ATC: J05AX15

#### 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'HCV RNA dalla polimerasi NS5B e fungere da terminatore di 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<sub>50</sub>*) 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<sub>50</sub>) 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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> media ± SD di sofosbuvir nei confronti di repliconi chimerici codificanti sequenze NS5B di 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 genotipi meno comuni 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 di 2-18 volte a sofosbuvir e ha ridotto dell'89-99% la capacità di replicazione virale in confronto al *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 *wild-type* corrispondenti.

#### *In studi clinici*

In un'analisi a dati raggruppati di 991 soggetti che hanno ricevuto sofosbuvir in studi di fase 3, 226 soggetti sono stati idonei all'analisi della resistenza a causa di un fallimento virologico o dell'interruzione precoce del farmaco sperimentale e in quanto presentavano livelli di HCV RNA >1.000 UI/mL. Sequenze NS5B post-basale sono state disponibili per 225 dei 226 soggetti e per 221 di questi soggetti sono stati ottenuti dati di sequenziamento massivo (*deep sequencing*) (valore soglia del test pari all'1%). La sostituzione S282T associata a resistenza a sofosbuvir non è stata rilevata in nessuno di questi soggetti tramite sequenziamento massivo o sequenziamento di popolazione. La sostituzione S282T di NS5B è stata rilevata in un solo soggetto che riceveva Sovaldi in monoterapia in uno studio di fase 2. Questo soggetto presentava meno dell'1% di HCV S282T al basale e ha sviluppato la sostituzione S282T (>99%) 4 settimane dopo il trattamento, con conseguente variazione di 13,5 volte del valore di EC<sub>50</sub> di sofosbuvir e riduzione della capacità di replicazione virale. La sostituzione S282T è tornata al *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 sono state rilevate due sostituzioni di NS5B, L159F e V321A, in campioni di numerosi soggetti con infezione da HCV di genotipo 3, recidivanti dopo il trattamento. Non è stata rilevata alcuna modifica della suscettibilità fenotipica a sofosbuvir o a ribavirina degli isolati che presentavano tali sostituzioni. Sono state inoltre rilevate durante il trattamento 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

In 1.292 soggetti inclusi negli studi di fase 3 sono state ottenute sequenze di NS5B al basale tramite sequenziamento di popolazione e la sostituzione S282T non è stata riscontrata in alcun soggetto nella sequenza basale a disposizione. 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.

### Resistenza crociata

I repliconi HCV che esprimevano la sostituzione S282T associata a resistenza a sofosbuvir erano pienamente suscettibili ad altre classi di medicinali anti-HCV. Sofosbuvir è rimasto attivo nei confronti delle sostituzioni L159F e L320F di NS5B associate a resistenza ad altri inibitori

nucleosidici. Sofosbuvir è stato pienamente attivo nei confronti di sostituzioni associate a resistenza ad altri antivirali ad azione diretta con diversi meccanismi d'azione, come gli inibitori non nucleosidici dell'NS5B, gli inibitori della proteasi NS3e gli inibitori dell'NS5A.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di sofosbuvir è stata determinata in cinque studi di fase 3 in un totale di 1.568 soggetti con epatite C cronica di genotipo da 1 a 6. Uno studio è stato condotto in soggetti 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 soggetti con epatite C cronica di genotipo 2 o 3 in associazione con ribavirina, di cui uno in soggetti naïve al trattamento, uno in soggetti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone, uno in soggetti precedentemente trattati con un regime a base di interferone e uno in tutti i soggetti, indipendentemente dal loro trattamento precedente o dalla loro capacità di ricevere un trattamento a base di interferone. I soggetti 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 in 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 è stata prestabilita e non dipendente dai livelli di HCV RNA dei soggetti (nessun algoritmo dipendente dalla risposta).

I valori plasmatici di HCV RNA sono stati misurati negli 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 HCV RNA inferiori al LLOQ 12 settimane dopo il termine del trattamento (SVR12).

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

##### Soggetti naïve al trattamento - NEUTRINO (studio 110)

NEUTRINO è stato uno studio in aperto, a braccio singolo, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con sofosbuvir in associazione a peginterferone alfa 2a e ribavirina in soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1, 4, 5 o 6.

I soggetti trattati (n = 327) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: da 19 a 70); il 64% dei soggetti 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<sup>2</sup> (intervallo: da 18 a 56 kg/m<sup>2</sup>); il 78% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori di 6 log<sub>10</sub> 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 5 riporta le percentuali di risposta per il gruppo di trattamento sofosbuvir + peginterferone alfa + ribavirina.

**Tabella 5: Percentuali di risposta nello studio NEUTRINO**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 settimane (n = 327)</b>
SVR12 complessiva	91% (296/327)
Risultati nei soggetti senza SVR12	
Fallimento virologico durante il trattamento	0/327
Recidiva <sup>a</sup>	9% (28/326)
Altro <sup>b</sup>	1% (3/327)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

b. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

Le percentuali di risposta per sottogruppi selezionati sono riportate nella Tabella 6.

**Tabella 6: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati in NEUTRINO**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 settimane (n = 327)</b>
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 similmente elevate nei soggetti con allele IL28B C/C [94/95 (99%)] e allele non-C/C (C/T o T/T) [202/232 (87%)] al basale.

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

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

Adulti naïve al trattamento - FISSION (studio I231)

FISSION è stato uno studio randomizzato, in aperto, con controllo attivo, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con sofosbuvir e ribavirina in confronto a un trattamento di 24 settimane con peginterferone alfa 2a e ribavirina in soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 2 o 3. 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 soggetti sono stati randomizzati 1:1 e stratificati in base alla cirrosi (presenza *versus* assenza), al genotipo HCV (2 *versus* 3) e al livello di HCV RNA al basale ( $<6 \log_{10}$  UI/mL *versus*  $\geq 6 \log_{10}$  UI/mL). I soggetti con HCV di genotipo 2 o 3 sono stati arruolati con un rapporto di circa 1:3.

I soggetti trattati (n = 499) avevano un'età mediana di 50 anni (intervallo: da 19 a 77); il 66% dei soggetti 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<sup>2</sup> (intervallo: da 17 a 52 kg/m<sup>2</sup>); il 57% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori di 6 log<sub>10</sub> UI/mL; il 20% era affetto da cirrosi; il 72% aveva HCV di genotipo 3. La Tabella 7 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina e peginterferone alfa + ribavirina.

**Tabella 7: Percentuali di risposta nello studio FISSION**

	<b>SOF+RBV 12 settimane (n = 256)<sup>a</sup></b>	<b>PEG+RBV 24 settimane (n = 243)</b>
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 soggetti senza SVR12		
Fallimento virologico durante il trattamento	<1% (1/256)	7% (18/243)
Recidiva <sup>b</sup>	30% (76/252)	21% (46/217)
Altro <sup>c</sup>	3% (8/256)	7% (17/243)

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

b. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

c. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).



La differenza in termini di percentuale di SVR12 complessiva 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 per i soggetti con cirrosi al basale sono riportate nella Tabella 8 in base al genotipo dell'HCV.

**Tabella 8: Percentuali di SVR12 in base alla cirrosi e al genotipo nello studio FISSION**

	Genotipo 2		Genotipo 3	
	SOF+RBV 12 settimane (n = 73) <sup>a</sup>	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 soggetti 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, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 settimane con sofosbuvir e ribavirina (n = 207) in confronto al placebo (n = 71) in soggetti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone. I soggetti sono stati randomizzati con un rapporto di 3:1 e stratificati in base alla cirrosi (presenza *versus* assenza).

I soggetti trattati (n = 278) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: da 21 a 75); il 54% dei soggetti 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<sup>2</sup> (intervallo: da 18 a 53 kg/m<sup>2</sup>); il 70% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori di 6 log<sub>10</sub> UI/mL; il 16% era affetto da cirrosi; il 49% aveva HCV di genotipo 3. La percentuale di soggetti intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone era, rispettivamente, del 9%, 44% e 47%. La maggior parte dei soggetti non era mai stata trattata per l'HCV (81,3%). La Tabella 9 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina e placebo.

**Tabella 9: 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 soggetti senza SVR12		
Fallimento virologico durante il trattamento	0/207	97% (69/71)
Recidiva <sup>a</sup>	20% (42/205)	0/0
Altro <sup>b</sup>	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

b. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento 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 10 riporta l'analisi dei sottogruppi secondo il genotipo in base a cirrosi e a trattamento con interferone in soggetti non eleggibili, intolleranti, non consenzienti.

**Tabella 10: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati in base al 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, nel quale è stato valutato un trattamento di 12 o 16 settimane con sofosbuvir e ribavirina in soggetti che non hanno ottenuto una SVR con il trattamento precedente a base di interferone (pazienti con recidiva o non responder). I soggetti 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 soggetti trattati (n = 201) avevano un'età mediana di 56 anni (intervallo: da 24 a 70); il 70% dei soggetti 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<sup>2</sup> (intervallo: da 19 a 44 kg/m<sup>2</sup>); il 73% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori di 6 log<sub>10</sub> UI/mL; il 34% era affetto da cirrosi; il 63% aveva HCV di genotipo 3; il 75% aveva già presentato una recidiva. La Tabella 11 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane e 16 settimane.

**Tabella 11: Percentuali di risposta nello studio FUSION**

	SOF+RBV 12 settimane (n = 103) <sup>a</sup>	SOF+RBV 16 settimane (n = 98) <sup>a</sup>
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 soggetti senza SVR12		
Fallimento virologico durante il trattamento	0/103	0/98
Recidiva <sup>b</sup>	48% (49/103)	29% (28/98)
Altro <sup>c</sup>	3% (3/103)	0/98

a. L'analisi di efficacia include 6 soggetti con infezione da HCV di genotipo 2/1 ricombinante.

b. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

c. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

La Tabella 12 riporta l'analisi dei sottogruppi in base al genotipo in termini di cirrosi e risposta a un precedente trattamento anti-HCV.

**Tabella 12: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati in base al 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 soggetti naïve al trattamento o in soggetti che non hanno ottenuto una SVR con il trattamento precedente a base di interferone, inclusi i soggetti con cirrosi compensata. Lo studio prevedeva un confronto diretto di sofosbuvir e ribavirina verso placebo per 12 settimane. In base ai dati emergenti, tuttavia, lo studio non è più stato effettuato in cieco e tutti i soggetti con HCV di genotipo 2 hanno continuato a ricevere sofosbuvir e ribavirina per 12 settimane, mentre il trattamento dei soggetti con HCV di genotipo 3 è stato esteso a 24 settimane. Undici soggetti con HCV di genotipo 3 avevano già completato il trattamento di 12 settimane con sofosbuvir e ribavirina al momento della modifica.

I soggetti trattati (n = 419) avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: da 19 a 74); il 60% dei soggetti era di sesso maschile; l'indice di massa corporea mediano era 25 kg/m<sup>2</sup> (intervallo: da 17 a 44 kg/m<sup>2</sup>); il livello medio di HCV RNA al basale era 6,4 log<sub>10</sub> UI/mL; il 21% era affetto da cirrosi; il 78% aveva HCV di genotipo 3; il 65% aveva già presentato una recidiva. La Tabella 13 riporta le percentuali di risposta per i gruppi di trattamento sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane e 24 settimane.

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

**Tabella 13: 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 soggetti senza SVR12			
Fallimento virologico durante il trattamento	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recidiva <sup>a</sup>	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Altro <sup>b</sup>	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

b. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

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

**Tabella 14: Percentuali di SVR12 per sottogruppi selezionati in base al genotipo nello studio VALENCE**

	<b>Genotipo 2 SOF+RBV 12 settimane (n = 73)</b>	<b>Genotipo 3 SOF+RBV 24 settimane (n = 250)</b>
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 24 settimane dopo il termine del trattamento) dopo terapia con sofosbuvir in associazione a 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 con co-infezione HCV/HIV - PHOTON-1 (studio 123)**

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

La Tabella 15 presenta le percentuali di risposta in base al genotipo e all'esposizione a un precedente trattamento anti-HCV.

**Tabella 15: Percentuali di risposta nello studio PHOTON-1**

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

a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di soggetti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

b. "Altro" comprende i soggetti che non hanno ottenuto una SVR12 e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

La Tabella 16 riporta l'analisi dei sottogruppi in base al genotipo in termini di cirrosi.

**Tabella 16: 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 cirrotici	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Cirrotici	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

NT = naive al trattamento; PT = precedentemente trattati.

#### *Pazienti in attesa di trapianto di fegato – Studio 2025*

Sofosbuvir è stato studiato in soggetti 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 per prevenire una re-infezione post-trapianto da HCV. L'endpoint primario dello studio è stata la risposta virologica post-trapianto (*post-transplant virologic response*, pTVR, HCV RNA <LLOQ 12 settimane dopo il trapianto). I soggetti 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 modificate a 48 settimane, o fino al trapianto di fegato, a seconda di quale evento si fosse verificato prima. Un'analisi preliminare è stata condotta su 61 soggetti trattati con sofosbuvir e ribavirina; la maggior parte presentava HCV di genotipo 1, 44 soggetti erano affetti da insufficienza epatica di classe A secondo CPT e 17 soggetti erano affetti da insufficienza epatica di classe B secondo CPT. Di questi 61 soggetti, 44 sono stati sottoposti a trapianto di fegato dopo un massimo di 48 settimane di trattamento con sofosbuvir e ribavirina; 41 avevano HCV RNA <LLOQ al momento del trapianto. Le percentuali di risposta virologica dei 41 soggetti sottoposti a trapianto con HCV RNA <LLOQ sono riportate nella Tabella 17. La durata della soppressione virale prima del trapianto era il principale fattore predittivo di pTVR nei soggetti con HCV RNA <LLOQ al momento del trapianto.

**Tabella 17: Risposta virologica post-trapianto in soggetti con HCV RNA <LLOQ al momento del trapianto di fegato**

	Settimana 12 post-trapianto (pTVR) <sup>b</sup>
Risposta virologica nei soggetti valutabili <sup>a</sup>	23/37 (62%)

a. I soggetti valutabili sono, per definizione, coloro che hanno raggiunto l'intervallo di osservazione specificato al momento dell'analisi preliminare.

b. pTVR: risposta virologica post-trapianto (HCV RNA <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.

#### Panoramica sui risultati in base al regime terapeutico e alla durata del trattamento, confronto tra studi

Le tabelle seguenti (dalla Tabella 18 alla Tabella 21) 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 18: Risultati in base al regime terapeutico e alla 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 <sup>a</sup> (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	90% (262/292)
		Genotipo 1a	92% (206/225)
		Genotipo 1b	83% (55/66)
		Non cirrotici	93% (253/273)
		Cirrotici	80% (43/54)

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
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 cirrotici	77% (84/109)
		Cirrotici	60% (3/5)
Naïve al trattamento (QUANTUM <sup>b</sup> e 11-1-0258 <sup>b</sup> )	SOF+RBV 24 settimane	Globale <sup>c</sup>	65% (104/159)
		Genotipo 1a <sup>c</sup>	69% (84/121)
		Genotipo 1b <sup>c</sup>	53% (20/38)
		Non cirrotici <sup>c</sup>	68% (100/148)
		Cirrotici <sup>c</sup>	36% (4/11)

n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti 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 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 scelta dei pazienti.

c. Dati riassuntivi di entrambi gli studi.

**Tabella 19: Risultati in base al regime terapeutico e alla 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 cirrotici	97% (59/61)
		Cirrotici	83% (10/12)
Intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone (POSITRON)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	93% (101/109)
		Non cirrotici	92% (85/92)
		Cirrotici	94% (16/17)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	82% (32/39)
		Non cirrotici	90% (26/29)
		Cirrotici	60% (6/10)
Naïve al trattamento (VALENCE)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	97% (31/32)
		Non cirrotici	97% (29/30)
		Cirrotici	100% (2/2)
Precedentemente trattati (VALENCE)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	90% (37/41)
		Non cirrotici	91% (30/33)
		Cirrotici	88% (7/8)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 16 settimane	Globale	89% (31/35)
		Non cirrotici	92% (24/26)
		Cirrotici	78% (7/9)
Naïve al trattamento e con co-infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	88% (23/26)
		Non cirrotici	88% (22/25)
		Cirrotici	100% (1/1)
Precedentemente trattati e con co-infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 settimane	Globale <sup>a</sup>	93% (14/15)
		Non cirrotici <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Cirrotici <sup>a</sup>	100% (2/2)
Naïve al trattamento (ELECTRON <sup>b</sup> e PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale <sup>c</sup>	96% (25/26)

Popolazione di pazienti (Numero/nome dello studio)	Regime/Durata	Sottogruppo	Percentuali di SVR12 (n/N)
Precedentemente trattati (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	96% (22/23)
		Non cirrotici	100% (9/9)
		Cirrotici	93% (13/14)

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

a. Questi dati sono preliminari.

b. Studi esplorativi o di fase 2. I risultati devono essere interpretati con cautela, in quanto il numero dei soggetti è piccolo e le percentuali di SVR possono essere influenzate dalla scelta 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 20: Risultati in base al regime terapeutico e alla 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 cirrotici	61% (89/145)
		Cirrotici	34% (13/38)
Intolleranti, non eleggibili o non consenzienti al trattamento con interferone (POSITRON)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	61% (60/98)
		Non cirrotici	68% (57/84)
		Cirrotici	21% (3/14)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	30% (19/64)
		Non cirrotici	37% (14/38)
		Cirrotici	19% (5/26)
Precedentemente trattati (FUSION)	SOF+RBV 16 settimane	Globale	62% (39/63)
		Non cirrotici	63% (25/40)
		Cirrotici	61% (14/23)
Naïve al trattamento (VALENCE)	SOF+RBV 24 settimane	Globale	93% (98/105)
		Non cirrotici	94% (86/92)
		Cirrotici	92% (12/13)
Precedentemente trattati (VALENCE)	SOF+RBV 24 settimane	Globale	77% (112/145)
		Non cirrotici	85% (85/100)
		Cirrotici	60% (27/45)
Naïve al trattamento e con co-infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 settimane	Globale	67% (28/42)
		Non cirrotici	67% (24/36)
		Cirrotici	67% (4/6)
Precedentemente trattati e con co-infezione da HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 settimane	Globale <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Non cirrotici <sup>a</sup>	100% (8/8)
		Cirrotici <sup>a</sup>	80% (4/5)
Naïve al trattamento (ELECTRON <sup>b</sup> e PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale <sup>c</sup>	97% (38/39)
Precedentemente trattati (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 settimane	Globale	83% (20/24)
		Non cirrotici	83% (10/12)
		Cirrotici	83% (10/12)

n = numero di soggetti con risposta SVR12; N = numero totale di soggetti 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 scelta 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 21: Risultati in base al regime terapeutico e alla 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 cirrotici	100% (33/33)
		Cirrotici	50% (1/2)

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

### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con sofosbuvir in uno o più sottogruppi delle popolazioni pediatriche per il trattamento dell'epatite cronica C (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 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 (>90%) metabolita, 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 soggetti 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 soggetti con infezione da HCV di genotipo da 1 a 6 (n = 986), l' $AUC_{0-24}$  allo stato stazionario 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 soggetti 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 dei trasportatori di captazione epatici, del polipeptide trasportatore di anioni organici (*organic anion-transporting polypeptide*, 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 [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del <sup>14</sup>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 comprende 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 HINT1 (*histidine triad nucleotide-binding protein 1*) seguito da fosforilazione da parte della via di biosintesi del pirimidin nucleotide. 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 [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, il recupero totale medio della dose è stato superiore al 92% e costituito all'80%, 14% e 2,5% circa, rispettivamente, 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. Le AUC di sofosbuvir e GS-331007 sono pressoché proporzionali alla dose nell'intervallo compreso tra 200 mg e 400 mg.

#### Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

##### *Sesso ed etnia*

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

##### *Anziani*

L'analisi farmacocinetica di popolazione in soggetti 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 soggetti di età pari o superiore a 65 anni. Le percentuali di risposta osservate nei soggetti di età superiore ai 65 anni sono state simili a quelle dei soggetti più giovani in tutti i gruppi di trattamento.

##### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata in soggetti HCV negativi con compromissione renale lieve (eGFR  $\geq 50$  e  $< 80$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), moderata (eGFR  $\geq 30$  e  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e grave (eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e in soggetti con ESRD e necessità di emodialisi dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir. In confronto ai soggetti con funzione renale normale (eGFR  $> 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'AUC<sub>0-inf</sub> di sofosbuvir è stata superiore del 61%, 107% e 171%, rispettivamente in caso di compromissione renale lieve, moderata e grave, mentre l'AUC<sub>0-inf</sub> di GS-331007 è stata superiore del 55%, 88% e 451%. Nei soggetti con ESRD, in confronto ai soggetti con funzione renale normale, l'AUC<sub>0-inf</sub> di sofosbuvir è stata superiore del 28% quando sofosbuvir è stato somministrato 1 ora prima dell'emodialisi e superiore del 60% quando sofosbuvir è stato somministrato 1 ora dopo l'emodialisi. Non è stato possibile determinare in modo affidabile l'AUC<sub>0-inf</sub> di GS-331007 nei soggetti con ESRD. I dati tuttavia indicano un'esposizione almeno 10 volte e 20 volte superiore a GS-331007 nei soggetti con ESRD rispetto ai soggetti sani quando Sovaldi è stato somministrato rispettivamente 1 ora prima o 1 ora dopo l'emodialisi.

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% circa della dose somministrata. Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è

necessario alcun aggiustamento della dose. La sicurezza di Sovaldi non è stata determinata nei pazienti con compromissione renale grave o ESRD (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 con infezione da HCV e compromissione epatica moderata o grave (classe B e C secondo CPT). In confronto ai soggetti con funzione epatica normale, l'AUC<sub>0-24</sub> di sofosbuvir è stata superiore del 126% e 143%, rispettivamente in caso di compromissione epatica moderata e grave, mentre l'AUC<sub>0-24</sub> di GS-331007 è stata superiore del 18% e 9%. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei soggetti 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 aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (vedere paragrafo 4.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di sofosbuvir e GS-331007 nei pazienti pediatrici non è stata stabilita (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 diastereoisomerica 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. Non sono stati osservati referti epatici e cardiaci in studi di tossicità cronica a 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 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 è stato trasferito attraverso la placenta in ratti gravidi e nel latte di ratti che allattavano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina (E460(i))

Croscarmellosa sodica

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E470b)

#### Film di rivestimento

Polivinil alcool (E1203)

Biossido di titanio (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talco (E553b)

Ossido di ferro giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 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 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.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole esterne contenenti 1 flacone da 28 compresse rivestite con film e 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 International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

Regno Unito

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

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2014

**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)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**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 International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Regno Unito

**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**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sovaldi [Solo confezionamento secondario]

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO:**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Sovaldi 400 mg compresse rivestite con film sofosbuvir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **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 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. Che 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

#### **1. Che cos'è Sovaldi e a cosa serve**

Sovaldi contiene il principio attivo sofosbuvir, che viene somministrato per trattare l'infezione da virus dell'epatite C in adulti di età pari o superiore ai 18 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, perché da solo non ha alcun effetto. Viene solitamente assunto con:

- ribavirina, o
- peginterferone alfa e ribavirina

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 al sofosbuvir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio illustrativo).

**→Se ciò la riguarda, informi immediatamente il medico.**

### **Avvertenze e precauzioni**

Sovaldi deve sempre essere assunto con altri medicinali (vedere paragrafo 1 sopra). Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale se:

- ha problemi al fegato diversi dall'epatite C, ad esempio se è in attesa di un trapianto di fegato
- ha l'epatite B, in quanto il medico potrebbe volerla monitorare più attentamente
- ha problemi ai reni. Si rivolga al medico o al farmacista se ha gravi problemi ai reni o se si sottopone a dialisi renale, perché gli effetti di Sovaldi nei pazienti con gravi problemi renali non sono stati studiati completamente.

### **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 e adolescenti sotto i 18 anni di età. L'uso di Sovaldi nei bambini e negli adolescenti 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, compresi i medicinali a base di erbe e i medicinali ottenuti senza prescrizione medica.

In particolare, non prenda Sovaldi se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- rifampicina (antibiotico usato per trattare infezioni come la tubercolosi);
- iperico (*Hypericum perforatum*, un medicinale a base di erbe usato per trattare la depressione);
- carbamazepina e fenitoina (medicinali usati per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni) perché questi medicinali possono ridurre l'efficacia di Sovaldi.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Gravidanza e contraccezione**

A causa dell'uso di Sovaldi insieme a ribavirina deve essere evitata una gravidanza. Ribavirina può essere molto dannosa per il feto. Lei e la sua partner dovete 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 entra in gravidanza 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, offuscamento della vista e attenzione ridotta. Se accusa uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, non guidi e non utilizzi attrezzi o macchinari.

### 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**

La dose raccomandata è di **una compressa una volta al giorno**, con il cibo. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Sovaldi.

Deglutisca la compressa intera, senza masticarla, spezzarla o frantumarla perché ha 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.

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

#### **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 compressa 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 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
- mal di testa

- eruzione cutanea, prurito
- perdita dell'appetito
- sensazione di capogiro
- fastidio e dolore muscolare, dolore alle articolazioni
- affanno, tosse

*Le analisi del sangue possono evidenziare:*

- una bassa conta di globuli rossi (anemia); i segni possono comprendere sensazione di stanchezza, mal di testa, affanno 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 in 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 interessare fino a 1 persona su 10)*

- alterazioni dell'umore, umore depresso, sensazione di ansia e sensazione di agitazione
- offuscamento della vista
- mal di testa grave (emicrania), perdita della memoria, perdita della concentrazione
- perdita di peso
- affanno in occasione di sforzi fisici
- mal di stomaco, stitichezza, bocca secca, indigestione, reflusso acido
- caduta dei capelli e assottigliamento dei capelli
- pelle secca
- mal di schiena, spasmi muscolari
- dolore al torace, sensazione di debolezza
- raffreddore (nasofaringite)

**→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. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Sovaldi**

Tenere 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. Chiedi 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.
- **Gli altri componenti sono**  
*Nucleo della compressa:*  
mannitolo, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, silice colloidale anidra, magnesio stearato.  
  
*Film di rivestimento:*  
polivinil alcool, biossido di titanio, macrogol 3350, talco, ossido di ferro giallo.

### Descrizione dell'aspetto di Sovaldi e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono compresse gialle, a forma di capsula, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "7977" sull'altro lato.

Ogni flacone 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 e 84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Regno Unito

### 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 SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 222 191 546

#### **Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820



**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**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 International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 1223 897555

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

**Malta**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**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 International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**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**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 1223 897555

**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>.