

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sovaldi 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg sofosbuviiiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollane kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 20 mm x 9 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja teisel „7977”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sovaldi on näidustatud kombinatsioonravis koos teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi (KCH) raviks täiskasvanutele ja noorukitele vanuses 12 kuni 18 aastat (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

C-hepatiidi viiruse (HCV) genotüübi spetsiifilise toime kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Sovaldi ravi peab alustama ja jälgima KCH-ga patsientide ravikogemusega arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on üks 400 mg tablett üks kord ööpäevas manustatuna suu kaudu koos toiduga (vt lõik 5.2).

Sovaldit tuleb kasutada kombinatsioonravis koos teiste ravimitega. Sovaldi monoteeraapia ei ole soovitatav (vt lõik 5.1). Vt ka Sovaldiga kombinatsioonravis kasutatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid. Sovaldi kombinatsioonraviks soovitatavad koosmanustatavad ravimid ja ravi kestus on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Sovaldi kombinatsioonraviks soovitatavad koosmanustatavad ravimid ja ravi kestus täiskasvanutel

Patsientide populatsioon*	Ravi	Kestus
Patsiendid KCH 1., 4., 5. või 6. genotüüpidega	Sovaldi + ribaviriin + alfapeginterferoon	12 nädalat ^{a, b}
	Sovaldi + ribaviriin Kasutamiseks ainult patsientidel, kes on alfapeginterferoonravi tingimustele mittevastavad või ei talu seda (vt lõik 4.4)	24 nädalat
Patsiendid KCH 2. genotüübiga	Sovaldi + ribaviriin	12 nädalat ^b
Patsiendid KCH 3. genotüübiga	Sovaldi + ribaviriin + alfapeginterferoon	12 nädalat ^b
	Sovaldi + ribaviriin	24 nädalat
Maksasiirdamist ootavad KCH-ga patsiendid	Sovaldi + ribaviriin	Kuni maksasiirdamiseni ^c

* Hõlmab kaasneva inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooniga patsiente.

a. HCV 1. genotüübiga eelnevalt ravitud patsientidel puuduvad andmed kombinatsiooni Sovaldi, ribaviriin ja alfapeginterferoon kohta (vt lõik 4.4).

b. Kaaluda tuleb ravi kestuse võimalikku pikendamist üle 12 nädala ja kuni 24 nädalani; eriti neis alarühmades, kus esineb üks või enam tegurit, mis on eelnevalt olnud seotud madalama ravivastuse määraga interferoonipõhiste ravidele (nt kaugelearenenud fibroos/tsirroos, kõrge ravieelne viiruse kontsentratsioon, must rass, IL28B mitte-C/C genotüüp, anamneesis vastuse puudumine alfapeginterferoon- ja ribaviriinravile).

c. Vt allpool „Patsientide eripopulatsioonid – Maksasiirdamist ootavad patsiendid“.

Ribaviriini annus, kasutatuna kombinatsioonis Sovaldiga, on kaalupõhine (< 75 kg = 1000 mg ja ≥ 75 kg = 1200 mg) ja see manustatakse suukaudselt kaheks annuseks jagatuna koos toiduga.

Koosmanustamise kohta teiste otseselt HCV vastu toimivate viirusevastaste ravimitega vt lõik 4.4.

Annuse kohandamine täiskasvanutel

Sovaldi annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Kui sofosbuviri kasutatakse kombinatsioonis alfapeginterferooniga ning patsiendil tekib raske kõrvaltoime, mis võib olla seotud selle ravimiga, tuleb alfapeginterferooni annust vähendada või manustamine katkestada. Teavet alfapeginterferooni annuse vähendamise ja/või manustamise katkestamise kohta leiate alfapeginterferooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kui patsiendil tekib raske kõrvaltoime, mis võib olla seotud ribaviriiniga, tuleb ribaviriini annust vastavalt vajadusele kohandada või manustamine katkestada kuni reaktsiooni taandumiseni või raskusastme vähenemiseni. Tabelis 2 on toodud annuse kohandamise ja manustamise katkestamise suunised, mis põhinevad patsiendi hemoglobiini kontsentratsioonil ja kardiaalsel seisundil.

Tabel 2. Ribaviriini annuse kohandamise suunised koosmanustamisel Sovaldiga täiskasvanutele

Laboratoorsed näitajad	Vähendage ribaviriini annus kuni 600 mg-ni/ööpäevas kui:	Katkestage ribaviriini manustamine, kui:
Hemoglobiinisaldus südamehaigusega patsientidel	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobiinisaldus stabiilse südamehaiguse anamneesiga patsientidel	Hemoglobiinisalduse vähenemine \geq 2 g/dl mis tahes 4-nädalase raviperioodi jooksul	< 12 g/dl vaatamata annuse vähendamisele 4 nädala jooksul

Kui ribaviriini manustamine on peatatud kas kõrvalekallete tõttu laboratoorsetes analüüsides või kliiniliste nähtude esinemisel, võib proovida taasalustada annusega 600 mg ööpäevas, tõstes annust edaspidi kuni 800 mg-ni ööpäevas. Ribaviriini annuse tõstmine algselt määratud tasemeni (1000 mg kuni 1200 mg ööpäevas) ei ole siiski soovitatav.

Lapsed

Noorukitele vanuses 12 kuni 18 aastat on Sovaldi soovitatav annus üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2).

Sovaldit tuleb kasutada kombinatsioonravis koos teiste ravimitega. Sovaldi monoterapia ei ole soovitatav. Sovaldi kombinatsioonraviks soovitatavad raviskeemid ja ravi kestused on toodud tabelites 3 ja 4.

Tabel 3. Soovitatavad raviskeemid ja ravi kestused Sovaldiga ravi saavatele noorukitele vanuses 12 kuni 18 aastat

Patsientide populatsioon*	Ravi ja kestus
Patsiendid KCH 2. genotüübiga	Sovaldi + ribaviriin ^a 12 nädalat ^b
Patsiendid KCH 3. genotüübiga	Sovaldi + ribaviriin ^a 24 nädalat

* Hõlmab kaasneva inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooniga patsiente.

a. Vaadake kehakaalul põhineva ribaviriini annustamise soovitusi tabelist 4.

b. Kaaluda tuleb ravi kestuse võimalikku pikendamist üle 12 nädala ja kuni 24 nädalani; eriti neis alarühmades, kus esineb üks või enam tegurit, mis on eelnevalt olnud seotud madalama ravivastuse määraga interferoonipõhistele ravidele (nt kaugelarenenud fibroos/tsirroos, kõrge ravieelne viiruse kontsentratsioon, must rass, IL28B mitte-C/C genotüüp, anamneesis vastuse puudumine alfapeginterferoon- ja ribaviriinravile).

Tabel 4. Ribaviriini annuse kohandamise suunised koosmanustamisel Sovaldiga noorukitele vanuses 12 kuni 18 aastat

Kehakaal kg	RBV ööpäevane annus*
<47	15 mg/kg ööpäevas
47...49	600 mg ööpäevas
50...65	800 mg ööpäevas
66...80	1000 mg ööpäevas
>81	1200 mg ööpäevas

* Ribaviriini ööpäevane annus põhineb kehakaalul ja seda manustatakse suukaudselt kahe jagatud annusena koos toiduga.

Annuse kohandamine lastel

Sovaldi annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Kui patsiendil tekib tõsine kõrvaltoime, mis on potentsiaalselt seotud ribaviriiniga, tuleb ribaviriini annust kohandada või vajadusel ravi katkestada kuni kõrvaltoime kadumiseni või tõsiduse

vähenedeni. Juhiste saamiseks ribaviriini annuse kohandamise või katkestamise kohta, vaadake ribaviriini väljakirjutamise teavet.

Annustamise katkestamine täiskasvanutel ja noorukitel

Kui teiste Sovaldi kombinatsioonravis kasutatavate ravimite manustamine lõplikult katkestatakse, tuleb ka Sovaldi manustamine lõpetada (vt lõik 4.4).

Patsientide eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis Sovaldi annust kohandada. Raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) või hemodialüüsi vajavatel lõppjärgus neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientidel ei ole Sovaldi ohutust ja asjakohast annust kindlaks tehtud (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klass A, B või C) patsientidel ei ole tarvis Sovaldi annust muuta (vt lõik 5.2). Sovaldi kasutamise ohutust ja efektiivsust dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel ei ole kindlaks määratud.

Maksasiirdamist ootavad patsiendid

Maksasiirdamist ootavatele patsientidele Sovaldi manustamise kestuse määramisel tuleb juhendada iga individuaalse patsiendi võimaliku kasu ja riskide hindamisest (vt lõik 5.1).

Maksasiirdamise retsiptendid

Maksasiirdamise retsiptentidel soovitatakse kasutada Sovaldit kombinatsioonravis koos ribaviriiniga 24 nädala jooksul. Ribaviriini soovitatav algannus on 400 mg manustades kaheks annuseks jagatuna koos toiduga. Kui ribaviriini algannus on hästi talutav, võib annust tiitrida maksimaalselt kuni 1000...1200 mg-ni ööpäevas (1000 mg patsientidel, kelle kehakaal on < 75 kg ja 1200 mg patsientidel, kelle kehakaal on ≥ 75 kg). Kui ribaviriini algannust ei taluta hästi, tuleb annust vähendada kliinilise näidustuse kohaselt hemoglobiinisalduse põhjal (vt lõik 5.1).

Lapsed

Sovaldi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses < 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed lastel vanuses < 12 aasta puuduvad.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tabletid on suukaudseks kasutamiseks. Patsiente peab juhendama, et tablett tuleb tervelt alla neelata. Õhukese polümeerikattega tablette ei tohi närida ega purustada, kuna toimeaine on kibedamaitseline. Tablett tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

Patsientidele tuleb selgitada, et kui tableti võtmisest on möödunud kuni 2 tundi ja patsient on selle aja jooksul oksendanud, peab ta võtma veel ühe tableti. Kui patsient oksendab rohkem kui 2 tundi peale annustamist, ei ole lisaannuse võtmine vajalik. Need soovitused tuginevad sofosbuviri ja GS-331007 resorbeerumiskineetikal, mis näitab, et valdav osa annusest imendub annustamisele järgneva 2 tunni jooksul.

Kui annus jääb vahele ja tavalisest võtmisajast on möödunud kuni 18 tundi, tuleb patsiente juhendada, et tablett tuleb võtta esimesel võimalusel ning seejärel võtta järgmine annus tavalisel ajal. Kui möödunud on rohkem kui 18 tundi, tuleb patsiente juhendada, et tablett tuleb vahele jätta ning võtta järgmine annus tavalisel ajal. Patsiente tuleb juhendada, et kahekordset annust ei tohi võtta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kasutamine tugevatoimeliste P-glükoproteiini (P-gp) indutseerijatega

Ravimid, mis omavad tugevat P-gp indutseerivat toimet soolestikus (nt rifampitsiin, rifabutiin, naistepuna [*Hypericum perforatum*], karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin). Koosmanustamine vähendab märkimisväärselt sofosbuviiri plasmakontsentratsiooni, mille tagajärg võib olla Sovaldi efektiivsuse kadumine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Sovaldi monoterapia ei ole soovitatav, C-hepatiidi raviks tuleb seda määrata kombinatsioonravis koos teiste ravimitega. Kui teiste Sovaldi kombinatsioonravis kasutatavate ravimite manustamine lõplikult katkestatakse, tuleb ka Sovaldi manustamine lõpetada (vt lõik 4.2). Enne Sovaldiga ravi alustamist tuleb tutvuda koosmääratud ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Raske bradükardia ja südameblokaad

Sofosbuviiri kasutamisel kombinatsioonis mõne muu otsese toimega viirusvastase ainega (sh daklatasviir, simepreviir ja ledipasviir) ja samaaegselt amiodarooniga ning koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega või ilma, esines raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid. Mehhanism ei ole veel selge.

Sofosbuviiri ja otsese toimega viirusvastaste ainete kliinilisel arendamisel oli amiodarooni samaaegne kasutamine piiratud. Juhtumid võivad olla eluohtlikud ja seetõttu tohivad amiodarooni kasutada ainult Sovaldit ja muud otsese toimega viirusvastast ainet kasutavad patsiendid, kes ei talu teisi alternatiivseid antiarütmikume või kui need on vastunäidustatud. Patsientidel, kes võtavad ka beetablokaatoreid, või varem diagnoositud kaasuvate südamehaiguste ja/või kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel võib amiodarooni koosmanustamisel suureneda sümptomaatilise bradükardia tekkerisk.

Kui amiodarooni samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida ravi alustamisel Sovaldi ja muu otsese toimega viirusvastase ainega. Patsiente, kellel on kõrge bradüarütmia risk, tuleb jälgida sobivates kliinilistes tingimustes pidevalt 48 tundi.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb nõuetekohaselt jälgida patsiente, kes on katkestanud amiodarooniravi viimase paari kuu jooksul ja alustavad Sovaldi ja muu otsese toimega viirusvastase aine kombinatsioonravi.

Kõiki patsiente, kes kasutavad Sovaldit ja muud otsese toimega viirusvastast ainet kombinatsioonis amiodarooniga ja koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega või ilma, tuleb hoiatada ka bradükardia ja südameblokaadi sümptomite eest ning soovitada neil sümptomite tekkimisel pöörduda kohe arsti poole.

HCV-infektsiooni 1., 4., 5. ja 6. genotüübiga eelnevalt ravitud patsiendid

Sovaldit ei ole uuritud III faasi uuringus HCV-infektsiooni 1., 4., 5. ja 6. genotüübiga eelnevalt ravitud patsientidel. Seega ei ole optimaalset ravikestust selles populatsioonis kindlaks tehtud (vt ka lõigud 4.2 ja 5.1).

Kaaluda tuleb nende patsientide ravimist ning sofosbuviir-, alfapeginterferoon- ja ribaviirinravi kestuse võimalikku pikendamist üle 12 nädala ja kuni 24 nädalani; eriti neis alarühmades, kus esineb üks või enam tegurit, mis on eelnevalt olnud seotud madalama ravivastuse määraga interferoonipõhistele ravidele (kaugelearenenud fibroos/tsirroos, kõrge ravieelne viiruse kontsentratsioon, must rass, IL28B mitte-C/C genotüüp).

HCV-infektsiooni 5. või 6. genotüübiga patsientide ravi

Kliinilisi andmeid toetamaks Sovaldi kasutamist patsientidel HCV-infektsiooni 5. või 6. genotüübiga on väga piiratud hulgal (vt lõik 5.1).

Interferoonivaba ravi HCV-infektsiooni 1., 4., 5. ja 6. genotüübile

Interferoonivabu Sovaldi raviskeeme HCV-infektsiooni 1., 4., 5. ja 6. genotüügiga patsientidel ei ole III faasi uuringutes uuritud (vt lõik 5.1). Optimaalset raviskeemi ja ravi kestust ei ole kindlaks tehtud. Selliseid raviskeeme tohib kasutada ainult patsientidel, kes ei talu interferoonravi või ei vasta selle kasutamise tingimustele, aga vajavad kiires korras ravi.

Koosmanustamine teiste otseselt HCV vastu toimivate viirusevastaste ravimitega

Sovaldit võib teiste otseselt toimivate viirusevastaste ravimitega koosmanustada ainult juhul, kui olemasolevate andmete põhjal ravist oodatav kasu ületab riskid. Sovaldi ja telapreviiri või botsepreviiri koosmanustamise kohta andmed puuduvad. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav (vt ka lõik 4.5).

Rasedus ja samaaegne kasutamine koos ribaviriiniga

Sovaldi kasutamisel kombinatsioonravis koos ribaviriini või alfapeginterferooni/ribaviriiniga peavad fertiilses eas naised või nende meespartnerid kasutama nii ravi ajal kui ka mõnda aega ravijärgselt efektiivset rasestumisvastast vahendit vastavalt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovitudele. Lisateabe saamiseks tutvuge ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kasutamine mõõduka toimega P-gp indutseerijatega

Ravimid, mis omavad mõõdukat P-gp indutseerivat toimet soolestikus (nt okskarbasepiin ja modafiniil), võivad sofosbuviiri plasmakontsentratsiooni vähendada, mis viib Sovaldi ravitoime vähenemiseni. Sovaldi koosmanustamine selliste ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) või hemodialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel ei ole Sovaldi ohutust hinnatud. Lisaks sellele ei ole asjakohast annust kindlaks tehtud. Kui Sovaldit kasutatakse kombinatsioonravis koos ribaviriini või alfapeginterferooni/ribaviriiniga, tuleb patsientide puhul, kelle kreatiiniini kliirens CrCl on < 50 ml/min, tutvuda ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega (vt ka lõik 5.2).

Samaaegne HCV/HBV (B-hepatiidi viirus) infektsioon

Ravi ajal või pärast ravi otsese toimega viirusvastaste ainete on teatatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni juhtudest; mõned neist lõppesid surmaga. Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teostada HBV sõeluuring. HBV/HCV koinfektsiooniga patsientidel on HBV reaktivatsiooni risk. Seetõttu tuleb neid jälgida ja ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Lapsed

Sovaldit ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 12 aasta, kuna selles populatsioonis on ravimi ohutus ja efektiivsus välja selgitamata.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sofosbuviir on nukleotiidi eelravim. Pärast Sovaldi suukaudset manustamist resorbeerub sofosbuviir kiirelt, millele järgneb ulatuslik esmane metaboliseerumine maksas ja soolestikus. Intratsellulaarne hüdrolüütiline eelravimi lõhustumine ensüümide katalüüsamise teel, sealhulgas karboksüülesteraa 1, ja järjestikuste fosforüülimisetappide katalüüsamine nukleotiidsete kinaaside poolt, annab tulemuseks farmakoloogiliselt aktiivse uridiini nukleosiidanaloogi trifosfaadi tekke. Peamine inaktiivne ringlev metaboliit GS-331007, mis moodustab enam kui 90% ravimiga seotud süsteemsest ekspositsioonist, moodustub radade kaudu, mis on järjestikused ja paralleelsed aktiivse metaboliidi moodustumisega. Lähteravim sofosbuviir moodustab ligikaudu 4% ravimiga seotud süsteemsest ekspositsioonist (vt lõik 5.2). Kliinilise farmakoloogia uuringutes jälgiti farmakokineetilise analüüsi eesmärgil nii sofosbuviiri kui GS-331007.

Sofosbuviir on ravimi transporteri P-gp ja rinnavähi resistentse valgu (BCRP) substraat, samas kui GS-331007 seda ei ole.

Ravimid, mis omavad tugevat P-gp indutseerivat toimet soolestikus (rifampitsiin, rifabutiin, naistepuna, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin), võivad sofosbuviiiri plasmakontsentratsiooni märkimisväärselt vähendada, mis viib Sovaldi ravitoime vähenemiseni, mistõttu on nende kasutamine koos Sovaldiga vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravimid, mis omavad mõõdukat P-gp indutseerivat toimet soolestikus (nt okskarbasepiin ja modafiniil), võivad sofosbuviiiri plasmakontsentratsiooni vähendada, mis viib Sovaldi ravitoime vähenemiseni. Sovaldi koosmanustamine selliste ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Sovaldi koosmanustamine ravimitega, mis inhibeerivad P-gp ja/või BCRP-d, võib tõsta sofosbuviiiri plasmakontsentratsiooni, tõstmata samas GS-331007 plasmakontsentratsiooni; seega võib Sovaldit manustada koos P-gp ja/või BCRP inhibiitoritega. Sofosbuviiir ja GS-331007 ei ole P-gp ja BCRP inhibiitorid, mistõttu on ebatõenäoline, et need võiksid tõsta nende transporterite substraatide ekspositsiooni.

Sofosbuviiiri rakkudevahelist metaboolset aktiveerimisteed vahendavad üldjuhul madala afiinsuse ja suure võimsusega hüdrolaasi ja nukleotiidi fosforüülimise teed, mida kooskasutatavad ravimid tõenäoliselt ei mõjuta (vt lõik 5.2).

K-vitamiini antagonistidega ravitavad patsiendid

kuna ravi ajal Sovaldiga võib maksafunktsioon muutuda, on soovitatav tähelepanelikult jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtust.

Muud koostoimed

Sovaldi koostoimed võimalike koosmanustatavate ravimitega on kokkuvõetud allolevas tabelis 5 (kus vähimruutude geomeetriliste keskmiste [GLSM] 90% usaldusvahemik (CI) oli kas üle „↑” või alla „↓” etteantud samaväärsuse piire või nende raames „↔”). Tabel ei ole kõikehõlmav.

Tabel 5. Sovaldi ja teiste ravimite koostoimed

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Sovaldi koosmanustamise kohta
ANALEPTIKUMID		
Modafiniil	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007	Sovaldi koosmanustamine modafiniiliga vähendab eeldatavalt sofosbuviiiri kontsentratsiooni, tingides seega Sovaldi ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav.
ANTIARÜTMIKUMID		
Amiodaroon	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kasutada ainult teiste alternatiivide puudumisel. Ravimi kasutamisel koos Sovaldi ja muu otsese toimega viirusvastase ainega on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
ANTIKOAGULANDID		
K-vitamiini antagonistid	Koostoimet ei ole uuritud.	Kõigi K-vitamiini antagonistide kasutamisel on soovitatav INRi hoolikas jälgimine. Selle põhjuseks on maksafunktsiooni muutus ravi ajal Sovaldiga.
KRAMBIVASTASED RAVIMID		
Karbamasepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007	Sovaldi on vastunäidustatud karbamasepiini, fenobarbitaali ja fenütoiiniga, tugevate intestinaalsete P-gp indutseerijatega (vt lõik 4.3).
Okskarbasepiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007	Sovaldi koosmanustamine okskarbasepiiniga vähendab eeldatavalt sofosbuviiiri kontsentratsiooni, tingides seega Sovaldi ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Sovaldi koosmanustamise kohta
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin ^f (600 mg ühekordne annus)	<i>Sofosbuviiir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NA)	Sovaldi on vastunäidustatud rifampitsiini, tugeva intestinaalse P-gp indutseerijaga (vt lõik 4.3).
Rifabutiin Rifapentiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007	Sovaldi on vastunäidustatud rifabutiini, tugeva intestinaalse P-gp indutseerijaga (vt lõik 4.3). Sovaldi koosmanustamine rifapentiiniga vähendab eeldatavalt sofosbuviiiri kontsentratsiooni, tingides seega Sovaldi ravitoime nõrgenemist. Selline koosmanustamine ei ole soovitatav.
TAIMSED TOIDULISANDID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviiir ↔ GS-331007	Sovaldi on vastunäidustatud naistepuna, tugeva intestinaalse P-gp indutseerijaga (vt lõik 4.3).
HCV VIIRUSEVASTASED RAVIMID: HCV PROTEAASI INHIBIITORID		
Botsepreviir (BOC) Telapreviir (TPV)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Sofosbuviiir (TPV) ↔ Sofosbuviiir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV või BOC)	Puuduvad andmed ravimite koostoime kohta Sovaldi ja botsepreviiri või telapreviiri koosmanustamisel.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID		
Metadoon ^f (Metadooni säilitusravi [30...130 mg/ööpäevas])	<i>R-metadoon</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-metadoon</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Sofosbuviiir</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22) C _{min} (NA)	Sofosbuviiiri ja metadooni kooskasutamisel ei ole vaja ei sofosbuviiiri ega metadooni annuseid kohandada.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Sovaldi koosmanustamise kohta
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsökloporiin ^c (600 mg ühekordne annus)	<p><i>Tsökloporiin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuviiir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuviiiri ja tsükloporiini kooskasutamisel ei ole vaja ei sofosbuviiiri ega tsükloporiini annuseid kohandada.
Takroliimus ^c (5 mg ühekordne annus)	<p><i>Takroliimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuviiir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuviiiri ja takroliimuse kooskasutamisel ei ole vaja ei sofosbuviiiri ega takroliimuse annuseid kohandada.
HIV-i VIIRUSEVASTASED RAVIMID: PÖÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID		
Efaviirens ^f (600 mg üks kord ööpäevas) ^d	<p><i>Efaviirens</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuviiir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuviiiri ja efaviirensi kooskasutamisel ei ole vaja ei sofosbuviiiri ega efaviirensi annuseid kohandada.
Emtritsitabiin ^f (200 mg üks kord ööpäevas) ^d	<p><i>Emtritsitabiin</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuviiir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuviiiri ja emtritsitabiini kooskasutamisel ei ole vaja ei sofosbuviiiri ega emtritsitabiini annuseid kohandada.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Sovaldi koosmanustamise kohta
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat ^f (300 mg üks kord ööpäevas) ^d	<p><i>Tenofoviir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuviiir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuviiiri ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi kooskasutamisel ei ole vaja ei sofosbuviiiri ega tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annuseid kohandada.
Rilpiviriin ^f (25 mg üks kord ööpäevas)	<p><i>Rilpiviriin</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sofosbuviiir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuviiiri ja rilpiviriini kooskasutamisel ei ole vaja ei sofosbuviiiri ega rilpiviriini annuseid kohandada.
HIV-i VIIRUSEVASTASED RAVIMID: HIV-i PROTEAASI INHIBIITORID		
Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir ^f (800/100 mg üks kord ööpäevas)	<p><i>Darunaviir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuviiir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)</p>	Sofosbuviiiri ja darunaviiri (ritonaviiri abil võimendatud) kooskasutamisel ei ole vaja ei sofosbuviiiri ega darunaviiri annuseid kohandada.

Ravimid terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Sovaldi koosmanustamise kohta
HIV-i VIIRUSEVASTASED RAVIMID: INTEGRAASI INHIBIITORID		
Raltegraviir ^f (400 mg kaks korda ööpäevas)	<i>Raltegraviir</i> ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) <i>Sofosbuviir</i> ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C _{min} (NA)	Sofosbuviiri ja raltegraviiri kooskasutamisel ei ole vaja ei sofosbuviiri ega raltegraviiri annuseid kohandada.
SUUKAUDSED RASESTUMISVASTASED VAHENDID		
Norgestimaat/ etinüülöstradiool	<i>Norgestromiin</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C _{min} (NA) <i>Norgestreel</i> ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C _{min} (NA) <i>Etinüülöstradiool</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C _{min} (NA)	Sofosbuviiri ja norgestimaadi/etinüülöstradiooli kooskasutamisel ei ole vaja norgestimaadi/etinüülöstradiooli annuseid kohandada.

NA = Ei ole saadaval/kohaldatav

- Koosmanustatava ravimi farmakokineetika keskmine määr (90% CI) koos sofosbuviiriga või ilma ning sofosbuviiri ja GS-331007 farmakokineetika keskmine määr koos koosmanustatava ravimiga või ilma. Toime puudub = 1,00
- Kõik koostoimeuuringud on läbi viidud tervetel vabatahtlikel
- Võrdlus kontrollrühma varemkogutud andmetega
- Manustatud Atripla'na
- Bioekvivalentsuse piir 80...125%
- Samaväärsuse piir 70...143%

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Sovaldi ja ribaviriini või alfapeginterferooni/ribaviriini kombinatsiooni kasutavad naispatsiendid või seda kasutavate meespatsientide naispartnerid peavad rasedust vältima äärmise hoolega. Kõikidel ribaviriini saanud loomaliikidel on täheldatud märkimisväärset teratogeensust ja/või lootele surmavat toimet (vt lõik 4.4). Fertiilses eas naised või nende meespartnerid peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit nii ravi ajal kui ka pärast ravi lõppu, vastavalt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovitudele. Lisateabe saamiseks tutvuge ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Rasedus

Sofosbuviiri kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseduse andmed).

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Rottidel ega küülikutel ei täheldatud kahjulikku toimet loote arengule kõrgeimate testitud annuste juures. Sellegipoolest ei ole võimalik lõplikult hinnata sofosbuviiri ekspositsioonimäärasid rottidel võrrelduna inimestele soovitatavate kliiniliste annustega (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Sovaldi kasutamist raseduse ajal.

Sellegipoolest, kui ribaviriini koosmanustatakse sofosbuviiriga, rakenduvad vastunäidustused, mis kehtivad ribaviriini kasutamisele raseduse ajal (vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

Imetamine

Ei ole teada, kas sofosbuviir ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomadel on näidanud metaboliitide eritumist piima (üksikasju vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu ei tohi Sovaldit kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Sovaldi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sovaldil on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleb teavitada, et sofosbuviiri ja alfapeginterferooni/ribaviriini kombinatsioonravi puhul on teatatud väsimusest, tähelepanuhäiretest, peeringlusest ja hägusnägemisest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte täiskasvanutel

Sofosbuviiri ja ribaviriini või alfapeginterferooni/ribaviriini kombinatsioonravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid kooskõlas ribaviriini ja alfapeginterferoonravi ohutusprofiiliga, ilma eeldatavate kõrvaltoimete esinemissageduse või raskusastme tõusuta.

Kõrvaltoimete hinnangud tuginevad viiest III faasi kliinilisest (nii kontrollgrupiga kui kontrollgrupita) uuringust kogutud andmetel.

Kõrvaltoimete tõttu lõplikult ravi katkestanud patsientide osakaal oli platseebo rühmas 1,4%, 12-nädalase sofosbuviiri + ribaviriini kombinatsioonravi rühmas 0,5%, 16-nädalase sofosbuviiri + ribaviriini kombinatsioonravi rühmas 0%, 24-nädalase alfapeginterferooni + ribaviriini kombinatsioonravi rühmas 11,1% ja 12-nädalase sofosbuviiri + alfapeginterferooni + ribaviriini kombinatsioonravi rühmas 2,4%.

Kõrvaltoimete koondtabel

Sovaldit on peamiselt uuritud kombinatsioonis ribaviriiniga, alfapeginterferooniga või ilma. Sellega seonduvalt sofosbuviirile spetsiifilisi kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed sofosbuviiri ja ribaviriini või sofosbuviiri, ribaviriini ja alfapeginterferooni saavatel patsientidel olid väsimus, peavalu, iiveldus ja unetus.

Alljärgnevad kõrvaltoimed esinesid sofosbuviiri kasutamisel kombinatsioonravis koos ribaviriini või alfapeginterferooni ja ribaviriiniga (tabel 6). Alltoodud kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 6. Kõrvaltoimed sofosbuviiri kasutamisel kombinatsioonravis koos ribaviriini või alfapeginterferooni ja ribaviriiniga

Esinemissagedus	SOF^a + RBV^b	SOF + PEG^c + RBV
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		
Sage	nasofarüngiit	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		
Väga sage	hemoglobiinisisalduse vähenemine	aneemia, neutropeenia, lümfotsüütide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine
Sage	aneemia	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		
Väga sage		söögiisu vähenemine
Sage		kehakaalu vähenemine
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		
Väga sage	unetus	unetus
Sage	depressioon	depressioon, ärevus, ärritus
<i>Närvisüsteemi häired</i>		
Väga sage	peavalu	pearinglus, peavalu
Sage	tähelepanuhäired	migreen, mäluhäired, tähelepanuhäired
<i>Silma kahjustused</i>		
Sage		hägusnägemine
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		
Väga sage		düspnoe, köha
Sage	düspnoe, pingutusdüspnoe, köha	pingutusdüspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>		
Väga sage	iiveldus	kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
Sage	ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, düspepsia	kõhukinnisus, suukuivus, gastrosofagaalne reflukshaigus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		
Väga sage	vere bilirubiinisisalduse tõus	vere bilirubiinisisalduse tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
Väga sage		lööve, sügelus
Sage	alopeetsia, kuiv nahk, sügelus	alopeetsia, kuiv nahk
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>		
Väga sage		artralgia, müalgia
Sage	artralgia, seljavalu, lihaskrambid, müalgia	seljavalu, lihaskrambid
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		
Väga sage	väsimus, ärrituvus	külmavärinad, väsimus, gripisarnane haigus, ärrituvus, valu, püreksia
Sage	püreksia, asteenia	valu rindkeres, asteenia

a. SOF = sofosbuviir; b. RBV = ribaviriin; c. PEG = alfapeginterferoon.

Teised erirühmad

Samaaegne HIV/HCV-infektsioon

Samaaegse HCV/HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsientide sofosbuviiri ja ribaviriini ohutusprofiil oli sarnane III faasi kliinilistes uuringutes sofosbuviiri ja ribaviriiniga ravitud HCV monoinfektsiooniga patsientide omaga (vt lõik 5.1).

Maksasiirdamist ootavad patsiendid

HCV infektsiooniga täiskasvanud patsientide sofosbuviiri ja ribaviriini ohutusprofiil enne maksasiirdamist oli sarnane III faasi kliinilistes uuringutes sofosbuviiri ja ribaviriiniga ravitud patsientide omaga (vt lõik 5.1).

Maksasiirdamise retsiptendid

Sofosbuviiri ja ribaviriini ohutusprofiil kroonilise C-hepatiidiga maksasiirdamise täiskasvanud retsiptentidel oli sarnane III faasi kliinilistes uuringutes sofosbuviiri ja ribaviriiniga ravitud patsientide omaga (vt lõik 5.1). Uuringus 0126 oli hemoglobiinisisalduse vähenemine ravi ajal väga sage, 32,5%-l (13 patsienti 40-st) vähenes hemoglobiinisisaldus kuni < 10 g/dl, kellest ühel oli vähenemine ka kuni

< 8,5 g/dl. Kaheksa patsienti (20%) said epoetiini ja/või verepreparaati. 5 patsiendil (12,5%) katkestati, kohandati või lõpetati uuringuravimid kõrvaltoimete tõttu.

Lapsed

Sovaldi ohutus ja efektiivsus noorukitel vanuses 12 kuni 18 aastat põhineb 50 patsiendi andmetel, keda raviti Sovaldi ja ribaviriiniga 12 nädalat (2. genotüübiga patsiendid) ja 24 nädalat (3. genotüübiga patsiendid) II faasi avatud kliinilises uuringus. Tähtsatud kõrvaltoimed ühtisid kõrvaltoimetelega, mida täheldati täiskasvanute kliinilistes uuringutes, kus Sovaldit anti koos ribaviriiniga (vt tabel 6).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame rütmihäired

Sofosbuviiiri kasutamisel kombinatsioonis muu otsese toimega viirusvastase ainega (sh daklatasviir, simepreviir ja ledipasviir) ja samaaegselt amiodarooniga ja/või koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega esines raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurim dokumenteeritud sofosbuviiiri annus oli ühekordne supratherapeutiline 1200 mg annus, mis manustati 59-le tervele osalejale. Selles uuringus ei täheldatud nimetatud annuse juures mingeid ebasoodsaid toimeid ning kõrvaltoimed olid esinemissageduselt ja raskusastmelt sarnased platseebo ja sofosbuviiir 400 mg ravirühmades esinenutega. Suuremate annuste toimed on teadmata.

Sovaldi üleannustamisel spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamisel tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude osas. Sovaldi üleannustamise ravi hõlmab üldiseid toetavaid meetmeid, sh patsiendi eluliste näitajate ning kliinilise seisundi jälgimine. Peamise ringleva metaboliidi GS-331007 saab tõhusalt (ekstraktsiooni määr 53%) eemaldada hemodialüüsiga. 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldus 18% manustatud annusest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: otsese toimega viirusevastased ained; ATC-kood: J05AX15

Toimemehhanism

Sofosbuviiir on HCV NS5B, RNA-sõltuva viiruse paljunemiseks olulise RNA polümeraasi kõigi genotüüpide inhibiitor. Sofosbuviiir on nukleotiidi eelravim, mis läbib farmakoloogiliselt aktiivse uridiini analoogtrifosfaadi (GS-461203) moodustamiseks intratsellulaarse metabolismi.

NS5B polümeraas kaasab GS-461203 HCV RNA-sse ning toimib ahela terminaatorina. Biokeemilises analüüsis inhibeeris GS-461203 HCV 1b, 2a, 3a ja 4a genotüüpide rekombinantse NS5B polümeraasi, 50% inhibeeriva kontsentratsiooni (IC₅₀) väärtusega vahemikus 0,7...2,6 µM. GS-461203 (sofosbuviiiri aktiivne metaboliit) ei ole inimese DNA ja RNA polümeraaside inhibiitor, samuti ei inhibeerii see mitokondriaalset RNA polümeraasi.

Viirusevastane toime

HCV replikonikatsetes olid sofosbuviiiri tõhusa kontsentratsiooni (EC₅₀) määrad 1a, 1b, 2a, 3a, 4a genotüüpide täispikkade replikonide suhtes vastavalt 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 ja 0,04 µM ja sofosbuviiiri EC₅₀ määrad 2b, 5a või 6a genotüüpide NS5B-d kodeerivate kimäärsete 1b replikonide suhtes vahemikus 0,014...0,015 µM. Sofosbuviiiri EC₅₀ keskmine ± standardhälve (SD) võrreldes NS5B järjestusi kodeerivate replikonidega oli 1a genotüübi puhul 0,068 ± 0,024 µM

(n = 67), 1b genotüübi puhul $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$ (n = 29), 2. genotüübi puhul $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ (n = 15) ja 3a genotüübi puhul $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ (n = 106). Nendes katsetes oli *in vitro* sofosbuviiri viirusevastane toime harvem esinevatele 4., 5. ja 6. genotüübile sarnane 1., 2. ja 3. genotüübil täheldatuga.

40% inimese seerumi juuresolek ei avaldanud sofosbuviiri HCV-vastasele toimele mingit mõju.

Resistentsus

Rakukultuuris

Mitmete genotüüpide, sh 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a rakukultuurides valiti sofosbuviirile vähenenud vastuvõtlikkusega HCV replikonid. Vähenenud vastuvõtlikkus sofosbuviirile oli kõikides uuritud replikoni genotüüpides seotud esmase NS5B asendusega S282T. S282T asenduse kohtsuunatud mutagenees 8. genotüübi replikonides põhjustas 2...18-kordselt vähenenud vastuvõtlikkust sofosbuviirile ning vähendas viiruse replikatsioonivõimet võrreldes vastava metsiktüübiga 89...99%. Biokeemilistes katsetes näitas S282T asendusega 1b, 2a, 3a ja 4a genotüüpide rekombinantne NS5B polümeraas vastavate metsiktüüpidega võrreldes vähenenud vastuvõtlikkust GS-461203-le.

Kliinilised uuringud - täiskasvanud

Koondanalüüsis vastas 991-st III faasi uuringus osalenud sofosbuviiri saanud patsiendist 226 resistentsusanalüüsi tingimustele kas virooloogilise ravivastuse puudumise või uuringuravimi enneaegse katkestamise ja HCV RNA > 1000 RÜ/ml tõttu. 225-l patsiendil 226-st tuvastati algväärtustejärgsed NS5B järjestused, kusjuures 221-l neist tuvastati süva-sekveneerimise andmed (analüüsi piir 1%). Sofosbuviiri resistentsusega seotud asendust S282T ei tuvastatud ühelgi patsiendil ei süva-sekveneerimisel ega populatsiooni sekveneerimisel. Ühel patsiendil, kes sai II faasi uuringus Sovaldi monoterapiat, tuvastati S282T asendus NS5B-s. Selle patsiendi HCV S282T algväärtus oli < 1% ja tal kujunes 4 nädalat pärast ravi lõppu S282T (> 99%), mis tingis 13,5-kordse muutuse sofosbuviiri EC₅₀-s ning vähendas viiruse replikatsioonivõimet. S282T asendus pöördus järgmise 8 nädala jooksul tagasi metsiktüübiks ning ei olnud 12 nädalat pärast ravi lõppu süva-sekveneerimisel tuvastatav.

III faasi kliinilises uuringus tuvastati pärast ravi lõppu mitmete HCV-infektsiooni 3. genotüübiga patsientide retsidiivianalüüsides kaks NS5B asendust, L159F ja V321A. Muutus fenotüüpses vastuvõtlikkuses sofosbuviirile või ribaviriinile nende asendustega osalejate isolaatides ei tuvastatud. Lisaks sellele tuvastati S282R ja L320F asendused osalise ravivastusega patsientide siirdamiseelset süva-sekveneerimisel. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

HCV polümorfismide algväärtuste mõju ravitulemusele

Täiskasvanud

1292-l III faasi uuringus osalenud patsiendil määrati NS5B järjestuste algväärtused populatsiooni sekveneerimisel ning mitte ühelgi ravieelselt sekveneeritud osalejal ei tuvastatud S282T asendust. Analüüsis, millega hinnati ravieelsete polümorfismide mõju ravitulemustele, ei täheldatud statistiliselt olulist seost mitte ühegi HCV NS5B ravieelse variandi olemasolu ja ravitulemuse vahel.

Lapsed

47-l II faasi uuringus osalenud patsiendil määrati NS5B järjestuste algväärtused. Nende hulgast ühel patsiendil tuvastati NS5B RAV asendus (F289L). See patsient saavutas SVR12.

Ristresistentsus

Sofosbuviiriga seotud resistentsusega S282T HCV replikonid olid teistele HCV-vastastele ravimiklassidele tundlikud. Sofosbuviir jäi toimima NS5B asenduste L159F ja L320F vastu, mida seostatakse resistentsusega teistele nukleosiidsetele inhibiitoritele. Sofosbuviir omas täielikku toimet teiste otsetoimivate, erinevate toimemehhanismidega viirusevastaste ravimite resistentsusega seonduvatele asendustele nagu NS5B mittenukleosiidsed inhibiitorid, NS3 proteaasi inhibiitorid ja NS5A inhibiitorid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Sofosbuviiri efektiivsust hinnati viies III faasi uuringus, kus osales 1568 kroonilise C-hepatiidi 1.-6. genotüübiga täiskasvanud patsienti. Üks uuring teostati varem ravi mittesaanud kroonilise C-

hepatiidi 1., 4., 5. või 6. genotüübiga patsientidel kombinatsioonravis alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga ning ülejäänud neli uuringut kroonilise C-hepatiidi 2. või 3. genotüübiga patsientidel kombinatsioonravis ribaviriiniga, sh üks varem ravi mittesaanud, üks interferooni talumatusega, tingimustele mittevastavatel või osaleda mittesoovivatel patsientidel, üks patsientidel, keda oli varem interferoonipõhise raviskeemiga ravitud, ning üks kõigil patsientidel sõltumata nende varasemast ravianamneesist või interferoonravi saamise võimalusest. Neis uuringuis osalevatel patsientidel oli kompenseeritud maksahaigus koos tsirroosiga. Sofosbuviiiri manustati annuses 400 mg kord ööpäevas. Ribaviriini annus oli kaalupõhine, 1000...1200 mg ööpäevas manustatuna kahes võrdses annuses ja alfa-2a-peginterferooni annus oli (vajadusel) 180 µg nädalas. Ravi kestus fikseeriti iga uuringu jaoks eraldi ning seejuures ei lähtunud patsientide HCV RNA tasemetest (vastusest sõltumatu algoritm).

Kliiniliste uuringute käigus määrati High Pure System'iga kasutamiseks COBAS TaqMan HCV-testiga (versioon 2.0) plasma HCV RNA sisaldust. Analüüsi kvantifitseerimise alampiir (LLOQ) oli 25 RÜ/ml. HCV paranemismäära esmane tulemusnäitaja kõigi uuringute lõikes oli püsiv virooloogiline ravivastus (SVR), mida määratleti kui HCV RNA alla LLOQ 12. nädalal pärast ravi lõppu (SVR12).

Kroonilise C-hepatiidi 1., 4., 5. ja 6. genotüübiga patsientidel tehtud kliinilised uuringud

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid - NEUTRINO (uuring 110)

NEUTRINO oli avatud ühe ravirühmaga uuring, kus hinnati 12-nädalast sofosbuviiiri kombinatsioonravi alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga varem ravi mittesaanud HCV-infektsiooni 1., 4., 5. või 6. genotüübiga patsientidel.

Ravitud patsientide (n = 327) vanuse mediaan oli 54 aastat (vahemik 19...70); 64% patsientidest olid meessoost; 79% valgenahalised, 17% mustanahalised, 14% Hispaania või ladina päritolu; keskmine kehamassi indeks oli 29 kg/m² (vahemik 18...56 kg/m²); 78%-l oli ravieelne HCV RNA suurem kui 6 log₁₀ RÜ/ml; 17%-l oli tsirroos; 89%-l oli HCV 1. genotüüp ja 11 protsendil oli 4., 5. või 6. genotüüp. Tabelis 7 on toodud ravivastuse määrad sofosbuviiiri + alfapeginterferooni + ribaviriini ravirühmas.

Tabel 7. Ravivastuse määrad uuringus NEUTRINO

	SOF + PEG + RBV 12 nädalat (n = 327)
Üldine SVR12	91% (296/327)
Tulemused SVR12-ta patsientidel	
Raviaegne virooloogilise ravivastuse puudumine	0/327
Retsidiiv ^a	9% (28/326)
Muu ^b	1% (3/327)

a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

b. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR12 ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).

Valitud alarühmade ravivastuse määrad on toodud tabelis 8.

Tabel 8. SVR12 määrad valitud NEUTRINO alarühmades

	SOF + PEG + RBV 12 nädalat (n = 327)
Genotüüp	
1. Genotüüp	90% (262/292)
4., 5. või 6. Genotüüp	97% (34/35)
Tsirroos	
Ei	93% (253/273)
Jah	80% (43/54)
Rass	
Mustanahaline	87% (47/54)
Mitte mustanahaline	91% (249/273)

SVR12 määrad olid sarnaselt kõrged ravieelse IL28B C/C alleeliga [94/95 (99%)] ja mitte-C/C (C/T või T/T) alleeliga [202/232/87%] patsientidel.

27/28 HCV 4. genotüübiga patsiendist saavutas SVR12. Üks 5. genotüübiga uuritav ja kõik 6 selles uuringus osalenud HCV-infektsiooni 6. genotüübiga patsienti saavutasid SVR12.

Kroonilise C-hepatiidi 2. ja 3. genotüübiga patsientidel tehtud kliinilised uuringud

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud - FISSION (uuring 1231)

FISSION oli randomiseeritud avatud aktiivse kontrollrühmaga uuring, kus hinnati 12-nädalast sofosbuviiri kombinatsioonravi ribaviriiniga võrrelduna 24-nädalase sofosbuviiri, alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga varem ravi mittesaanud HCV-infektsiooni 2. või 3. genotüübiga patsientidel. Sofosbuviir + ribaviriin ja alfa-2a-peginterferooni + ribaviriin ravirühmades kasutatud annused olid vastavalt kehakaalupõhised (1000...1200 mg/ööpäevas) ja kaalust sõltumatud (800 mg/ööpäevas). Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 ning stratifitseeritud tsirroosi (olemasolu vs puudumine), HCV genotüübi (2. vs 3.) ja ravieelse HCV RNA taseme ($6 \log_{10}$ RÜ/ml vs $\geq 6 \log_{10}$ RÜ/ml) alusel. Patsiendid HCV 2. või 3. genotüübiga kaasati suhtes ligikaudu 1:3.

Ravitud patsientide (n = 499) vanuse mediaan oli 50 aastat (vahemik 19...77); 66% patsientidest olid meessoost; 87% valgenahalised, 3% mustanahalised, 14% Hispaania või ladina päritolu; keskmine kehamassi indeks oli 28 kg/m² (vahemik 17...52 kg/m²); 57%-l oli ravieelne HCV RNA suurem kui $6 \log_{10}$ RÜ/ml; 20%-l oli tsirroos; 72%-l oli HCV 3. genotüüp. Tabelis 9 on toodud ravivastuse määrad sofosbuviiri + ribaviriini ja alfapeginterferooni + ribaviriini ravirühmades.

Tabel 9. Ravivastuse määrad uuringus FISSION

	SOF + RBV 12 nädalat (n = 256)^a	PEG + RBV 24 nädalat (n = 243)
Üldine SVR12	67% (171/256)	67% (162/243)
2. genotüüp	95% (69/73)	78% (52/67)
3. genotüüp	56% (102/183)	63% (110/176)
Tulemused SVR12-ta patsientidel		
Raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Retsidiiv ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Muu ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Efektiivsusuuringusse kaasati 3 patsienti rekombinantse HCV infektsiooni 2./1. genotüübiga.

b. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieelse hinnangu ajal < LLOQ.

c. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR12 ega vastanud viroloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).

Erinevus üldistes SVR12 määrades sofosbuviiri + ribaviriini ja alfapeginterferooni + ribaviriini ravirühmades oli 0,3% (95% usaldusvahemik -7,5...8%) ja uuring vastas eelmääratletud mittehalvemuse kriteeriumile.

Ravieelse tsirroosiga patsientide ravivastuse määrad on toodud tabelis 10 HCV genotüüpide lõikes.

Tabel 10. SVR12 määrad tsirroosi ja genotüüpide lõikes uuringus FISSION

	2. genotüüp		3. genotüüp	
	SOF + RBV 12 nädalat (n = 73)^a	PEG + RBV 24 nädalat (n = 67)	SOF + RBV 12 nädalat (n = 183)	PEG + RBV 24 nädalat (n = 176)
Tsirroos				
Ei	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Jah	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. Efektiivsusuuringusse kaasati 3 patsienti rekombinantse HCV infektsiooni 2./1. genotüübiga.

Interferooni talumatusega, tingimustele mittevastavad või osaleda mittesoovivad täiskasvanud – POSITRON (uuring 107)

POSITRON oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, kus hinnati 12-nädalast sofosbuviiri ja ribaviriini kombinatsioonravi (n = 207) võrreldes platseeboga (n = 71) patsientidel, kellel oli interferooni talumatus või kes ei vastanud uuringu tingimustele või ei soovinud uuringus osaleda. Patsiendid randomiseeriti suhtes 3:1 ja stratifitseeriti tsirroosi alusel (olemasolu vs puudumine).

Ravitud patsientide (n = 278) vanuse mediaan oli 54 aastat (vahemik 21...75); 54% patsientidest olid meessoost; 91% valgenahalised, 5% mustanahalised, 11% Hispaania või ladina päritolu; keskmine kehamassi indeks oli 28 kg/m² (vahemik 18...53 kg/m²); 70%-l oli ravieelne HCV RNA suurem kui 6 log₁₀ RÜ/ml; 16%-l oli tsirroos; 49%-l oli HCV 3. genotüüp. Interferooni talumatusega, tingimustele mittevastavate või osaleda mittesoovivate patsientide osakaal oli vastavalt 9%, 44% ja 47%. Enamik patsientidest ei olnud varem HCV-ravi saanud (81,3%). Tabelis 11 on toodud ravivastuse määrad sofosbuviiri + ribaviriini ja platseebo ravirühmades.

Tabel 11. Ravivastuse määrad uuringus POSITRON

	SOF + RBV 12 nädalat (n = 207)	Platseebo 12 nädalat (n = 71)
Üldine SVR12	78% (161/207)	0/71
2. genotüüp	93% (101/109)	0/34
3. genotüüp	61% (60/98)	0/37
Tulemused SVR12-ta patsientidel		
Raviaegne virooloogilise ravivastuse puudumine	0/207	97% (69/71)
Retsidiiv ^a	20% (42/205)	0/0
Muu ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

b. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR12 ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).

SVR12 määr oli sofosbuviiri + ribaviriini ravirühmas platseebo rühmaga võrreldes statistiliselt oluline (p < 0,001).

Tabelis 12 on toodud alarühmade tsirroosi ja interferooni klassifikatsioonide analüüsid genotüüpide lõikes.

Tabel 12. SVR12 määrad valitud alarühmades genotüüpide lõikes uuringus POSITRON

	SOF + RBV 12 nädalat	
	2. genotüüp (n = 109)	3. genotüüp (n = 98)
Tsirroos		
Ei	92% (85/92)	68% (57/84)
Jah	94% (16/17)	21% (3/14)
Interferooni klassifikatsioon		
Tingimustele mittevastavad	88% (36/41)	70% (33/47)
Talumatusena	100% (9/9)	50% (4/8)
Osaleda mittesoovivad	95% (56/59)	53% (23/43)

Varem ravitud täiskasvanud – FUSION (uuring 108)

FUSION oli randomiseeritud topeltpime uuring, kus hinnati 12- või 16-nädalast sofosbuviiri ja ribaviriini kombinatsioonravi patsientidel, kes ei saavutanud eelnevate interferoonipõhiste ravide käigus SVR-i (retsiidivid ja ravivastuse puudumised). Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 ja stratifitseeriti tsirroosi (olemasolu vs puudumine) ning HCV genotüübi (2. vs 3.) alusel.

Ravitud patsientide (n = 201) vanuse mediaan oli 56 aastat (vahemik 24...70); 70% patsientidest olid meessoost; 87% valgenahalised, 3% mustanahalised, 9% Hispaania või ladina päritolu; keskmine kehamassi indeks oli 29 kg/m² (vahemik 19...44 kg/m²); 73%-l oli ravieelne HCV RNA suurem kui 6 log₁₀ RÜ/ml; 34%-l oli tsirroos; 63%-l oli HCV 3. genotüüp; 75%-l olid eelnevad retsidiivid. Tabelis 13 on toodud ravivastuse määrad sofosbuviri + ribaviriini 12- ja 16-nädalastes ravirühmades.

Tabel 13. Ravivastuse määrad uuringus FUSION

	SOF + RBV 12 nädalat (n = 103)^a	SOF + RBV 16 nädalat (n = 98)^a
Üldine SVR12	50% (51/103)	71% (70/98)
2. genotüüp	82% (32/39)	89% (31/35)
3. genotüüp	30% (19/64)	62% (39/63)
Tulemused SVR12-ta patsientidel		
Raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine	0/103	0/98
Retsidiiv ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Muu ^c	3% (3/103)	0/98

a. Efektiivsusuuringusse kaasati 6 patsienti rekombinantse HCV infektsiooni 2./1. genotüübiga.

b. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase raviage hinnangu ajal < LLOQ.

c. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR12 ega vastanud viroloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).

Tabelis 14 on toodud alarühmade tsirroosi ning eelneva HCV-ravi ravivastuste analüüsid genotüüpide lõikes.

Tabel 14. SVR12 määrad valitud alarühmades genotüüpide lõikes uuringus FUSION

	2. genotüüp		3. genotüüp	
	SOF + RBV 12 nädalat (n = 39)	SOF + RBV 16 nädalat (n = 35)	SOF + RBV 12 nädalat (n = 64)	SOF + RBV 16 nädalat (n = 63)
Tsirroos				
Ei	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Jah	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Ravivastus eelnevale HCV-ravile				
Retsidiiv	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Ravivastuse puudumine	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Varem ravi mittesaanud ja varem ravitud täiskasvanud - VALENCE (uuring 133)

VALENCE oli III faasi uuring, kus hinnati sofosbuviri kombinatsioonis kaalupõhise ribaviriiniga HCV-infektsiooni 2. või 3. genotüübi ravis varem ravi mittesaanud patsientidel või patsientidel, kes ei saavutanud eelnevate interferoonipõhiste ravide käigus SVR-i, sh kompenseeritud tsirroosiga patsiendid. Uuring oli ettenähtud sofosbuviri ja ribaviriini otseõrdluseks platseeboga 12 nädala jooksul. Uute andmete ilmnemisel katkestati siiski uuringu pimenenetlus ning kõigile HCV 2. genotüübiga patsientidele jätkati sofosbuviri ja ribaviriini manustamist 12 nädala jooksul, samas kui HCV 3. genotüübiga patsientide ravi pikendati 24-le nädalale. Muudatuse sisseviimise ajaks oli üksteist HCV 3. genotüübiga patsienti juba sofosbuviri ja ribaviriini 12-nädalase ravi lõpetanud.

Ravitud patsientide (n = 419) vanuse mediaan oli 51 aastat (vahemik 19...74); 60% patsientidest olid meessoost; mediaan kehamassi indeks oli 25 kg/m² (vahemik 17...44 kg/m²); keskmine ravieelne HCV RNA oli 6,4 log₁₀ RÜ/ml; 21%-l oli tsirroos; 78%-l oli HCV 3. genotüüp; 65%-l olid eelnevad retsidiivid. Tabelis 15 on toodud ravivastuse määrad sofosbuviri + ribaviriini 12- ja 24-nädalastes ravirühmades.

Platseebot saanud osalejaid tabelitesse ei kaasatud, kuna keegi ei saavutanud SVR12.

Tabel 15. Ravivastuse määrad uuringus VALENCE

	2. genotüüp SOF+RBV 12 nädalat (n = 73)	3. genotüüp SOF+RBV 12 nädalat (n = 11)	3. genotüüp SOF+RBV 24 nädalat (n = 250)
Üldine SVR12	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Tulemused SVR12-ta patsientidel			
Raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Retsidiiv ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Muu ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

b. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR12 ega vastanud viroloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).

Tabelis 16 on toodud alarühmade tsirroosi ning HCV-ravi ekspositsiooni analüüsid genotüüpide lõikes.

Tabel 16. SVR12 määrad valitud alarühmades genotüüpide lõikes uuringus VALENCE

	2. genotüüp SOF+RBV 12 nädalat (n = 73)	3. genotüüp SOF+RBV 24 nädalat (n = 250)
Varem ravi mittesaanud	97% (31/32)	93% (98/105)
Tsiroosita	97% (29/30)	93% (86/92)
Tsiroosiga	100% (2/2)	92% (12/13)
Varem ravitud	90% (37/41)	77% (112/145)
Tsiroosita	91% (30/33)	85% (85/100)
Tsiroosiga	88% (7/8)	60% (27/45)

SVR12 vastavus SVR24-le

SVR12 ja SVR24 (SVR 24 nädalat pärast ravi lõppu) vaheline vastavus pärast sofosbuviri ja ribaviriini või ribaviriini ja pegüleeritud interferooni kombinatsioonravi viitab 99% positiivsele ennustusväärtusele ja 99% negatiivsele ennustusväärtusele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus patsientide erirühmades

Samaaegse HCV/HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsiendid - PHOTON-1 (uuring 123)

Sofosbuviri uuriti avatud kliinilises uuringus, kus hinnati sofosbuviri ja ribaviriini 12- või 24-nädalase kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust kroonilise C-hepatiidi 1., 2. või 3. genotüübiga, ning samaaegse HIV-1-infektsiooniga patsientidel. 2. või 3. genotüübiga patsiendid olid varem ravi mittesaanud või varem ravitud, samas kui 1. genotüübiga patsiendid ei olnud varem ravi saanud. Varem ravi mittesaanud, HCV-infektsiooni 2. või 3. genotüübiga patsientidel oli ravi kestus 12 nädalat ja varem ravitud, HCV-infektsiooni 3. genotüübiga patsientidel 24 nädalat. HCV-infektsiooni 1. genotüübiga patsientidel kestis ravi samuti 24 nädalat. Patsientidele manustati 400 mg sofosbuviri ning kehakaalupõhine annus ribaviriini (1000 mg patsientidele kehakaaluga < 75 kg või 1200 mg patsientidele kehakaaluga ≥ 75 kg). Patsiendid kas ei saanud retroviirusevastast ravi ning nende CD4+ rakkude arv oli > 500 rakku/mm³ või oli nende HIV-1 viroloogiliselt supresseeritud ning CD4+ rakkude arv > 200 rakku/mm³. 95% patsientidest said uuringusse registreerimise hetkel retroviirusevastast ravi. Esialgsed SVR12 andmed on saadaval 210 patsiendi kohta.

Tabelis 17 on toodud ravivastused ning eelneva HCV-ravi ekspositsioon genotüüpide lõikes.

Tabel 17. Ravivastuse määrad uuringus PHOTON-1

	2./3. genotüüp varem ravi mittesaanud SOF+RBV 12 nädalat (n = 68)	2./3. genotüüp varem ravitud SOF+RBV 24 nädalat (n = 28)	1. genotüüp varem ravi mittesaanud SOF+RBV 24 nädalat (n = 114)
Üldine SVR12	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Tulemused SVR12-ta patsientidel			
Raviaegne virooloogilise ravivastuse puudumine	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Retsidiiv ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Muu ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

b. Muu hulka kuuluvad patsiendid, kes ei saavutanud SVR12 ega vastanud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumitele (nt järelkontrollilt puudumine).

Tabelis 18 on toodud alarühmade tsirroosi analüüsid genotüüpide lõikes.

Tabel 18. SVR12 määrad valitud alarühmades genotüüpide lõikes uuringus PHOTON-1

	HCV 2. genotüüp		HCV 3. genotüüp	
	SOF+RBV 12 nädalat VRM (n = 26)	SOF+RBV 24 nädalat VR (n = 15)	SOF+RBV 12 nädalat VRM (n = 42)	SOF+RBV 24 nädalat VR (n = 13)
Kokku	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Tsirroosita	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Tsirroosiga	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

VRM = varem ravi mittesaanud; VR = varem ravitud.

Maksasiirdamist ootavad täiskasvanud patsiendid - uuring 2025

Sofosbuviiiri uuriti maksasiirdamist ootavatel HCV-infektsiooniga patsientidel avatud kliinilises uuringus, kus hinnati sofosbuviiiri ja ribaviriini kombinatsioonravi ohutust ja tõhusust manustatuna enne siirdamist siirdamisjärgse HCV taaskatamise vältimiseks. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli siirdamisjärgne virooloogiline ravivastus (pTVR, HCV RNA < LLOQ 12 nädala möödumisel siirdamisest). HCV-infektsiooniga nakatunud hepatotsellulaarse kartsinoomiga (HCC), MILANI kriteeriumidele vastavatele patsientidele manustati sõltumata genotüübist 400 mg sofosbuviiiri ja 1000...1200 mg ribaviriini ööpäevas maksimaalselt 24 nädala jooksul, mis kohandati hiljem 48-le nädalale, või kuni maksasiirdamiseni, olenevalt sellest, kumb toimus varem. Vaheanalüüsis osalenud 61 patsiendile manustati sofosbuviiiri ja ribaviriini; enamikul patsientidest oli HCV 1. genotüüp, 44-l oli CPT klass A ja 17-l CPT klass B. 61-st patsiendist 44-l teostati kuni 48 nädalat pärast sofosbuviiiri ja ribaviriini kombinatsioonravi maksasiirdamine; 41-l oli siirdamise ajal HCV RNA < LLOQ. 41 patsiendi, kelle HCV RNA oli < LLOQ, virooloogiliste ravivastuste määrad on toodud tabelis 19. Siirdamiseelse viiruse supressiooni kestus oli kõige endelisem pTVR-i tegur neil, kelle HCV RNA oli siirdamise ajal < LLOQ.

Tabel 19. Siirdamisjärgne virooloogiline ravivastus patsientidel, kelle HCV RNA oli maksa siirdamise ajal < LLOQ

	12. nädal pärast siirdamist (pTVR)^b
Virooloogiline ravivastus hinnatavatel patsientidel ^a	23/37 (62%)

a. Hinnatavad patsiendid on need, kes on vaheanalüüsi kestel jõudnud kindlaksmääratud ajapunkti.

b. pTVR - siirdamisjärgne virooloogiline ravivastus (HCV RNA < LLOQ 12 nädala möödumisel protseduurist).

Patsientidel, kes katkestasid ravi 24-l nädalal, oli retsidiivide esinemise määr 11/15.

Maksasiirdamise täiskasvanud retsiptendid – uuring 0126

Sofosbuviriiri uuriti avatud kliinilises uuringus, kus hinnati sofosbuviriiri ja ribaviriini 24-nädalase kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga maksasiirdamise retsiptentidel. Tingimustele vastavad patsiendid olid vanuses ≥ 18 aastat ja neile oli tehtud maksasiirdamine 6...150 kuud enne sõeluuringut. Sõeluuringu ajal oli patsientidel HCV RNA $\geq 10^4$ RÜ/ml ja dokumenteeritud tõendid kroonilise HCV-infektsiooni kohta enne siirdamist. Ribaviriini algannus oli 400 mg, mida anti jagatud ööpäevase annusena. Kui patsientidel püsis hemoglobiinisaldus ≥ 12 g/dl, suurendati ribaviriini annust 2., 4. nädalal ja seejärel kuni iga 4. nädalal, kuni jõuti nõuetekohase kehakaalupõhise annuseni (1000 mg ööpäevas patsientidel < 75 kg, 1200 mg ööpäevas patsientidel ≥ 75 kg). Keskmise ribaviriini annus 4...24. nädalal oli 600 mg...800 mg ööpäevas.

Uuringusse kaasati nelikümmend patsienti (33 HCV 1. genotüübi infektsiooniga, 6 HCV 3. genotüübi infektsiooniga ja 1 HCV 4. genotüübi infektsiooniga), kellest 35-l oli ebaõnnestunud eelnev interferoonipõhine ravi ja kellest 16 pödesid maksatsirroosi. 28 patsienti 40-st (70%) saavutasid SVR12: 22/33 (73%) HCV 1. genotüübi infektsiooniga, 6/6 (100%) HCV 3. genotüübi infektsiooniga ja 0/1 (0%) HCV 4. genotüübi infektsiooniga. Kõik SVR12 saavutanud patsiendid saavutasid SVR24 ja SVR48.

Tulemuste ülevaade raviskeemide ja ravi kestuse põhjal, võrdlus uuringute lõikes

Järgmistes tabelites (tabelid 20...23) on toodud II ja III faasi uuringute annustamist puudutavad andmed eesmärgiga aidata arste igale patsiendile sobivaima raviskeemi määramisel.

Tabel 20. Ravitulemuste ülevaade raviskeemide ja ravi kestuse põhjal, võrdlus HCV 1. genotüübi infektsiooni uuringute lõikes

Patsientide populatsioon (Uuringu number/nimetus)	Raviskeem/kestus	Alarühm	SVR12 määr % (n/N)
Varem ravi mittesaanud ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 nädalat	Kokku	90% (262/292)
		1a genotüüp	92% (206/225)
		1b genotüüp	83% (55/66)
		Tsirroosita	93% (253/273)
		Tsirroosiga	80% (43/54)
Varem ravi mittesaanud kaasneva HIV-infektsiooniga (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nädalat	Kokku	76% (87/114)
		1a genotüüp	82% (74/90)
		1b genotüüp	54% (13/24)
		Tsirroosita	77% (84/109)
		Tsirroosiga	60% (3/5)
Varem ravi mittesaanud (QUANTUM ^b ja 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 nädalat	Kokku ^c	65% (104/159)
		1a genotüüp ^c	69% (84/121)
		1b genotüüp ^c	53% (20/38)
		Tsirroosita ^c	68% (100/148)
		Tsirroosiga ^c	36% (4/11)

n = SVR12 ravivastusega patsientide arv; N = rühma patsientide koguarv.

a. HCV-infektsiooni 1. genotüübiga eelnevalt ravitud patsientidel puuduvad andmed kooskasutamise kohta kombinatsioonis sofosbuviriiri, alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Kaaluda tuleb nende patsientide ravimist ning sofosbuviriiri-, alfapeginterferoon- ja ribaviriinravi kestuse võimalikku pikendamist üle 12 nädala ja kuni 24 nädalani; eriti neis alarühmades, kus esineb üks või enam tegurit, mis on eelnevalt olnud seotud madalama ravivastuse määraga interferoonipõhiste ravidele (anamneesis vastuse puudumine alfapeginterferoon- ja ribaviriinravile, kaugelearenenud fibroos/tsirroos, kõrge ravieelne viiruse kontsentratsioon, must rass, IL28B mitte-C/C genotüüp).

b. Need on ettevalmistavad või II faasi uuringud. Tulemuste tõlgendamisel tuleb olla ettevaatlik, kuna osalejate arvud on väikesed ja patsientide valik võib mõjutada SVR määrasid.

c. Mõlema uuringu koondandmed.

Tabel 21. Ravitulemuste ülevaade raviskeemide ja ravi kestuse põhjal, võrdlus HCV 2. genotüübi infektsiooni uuringute lõikes

Patsientide populatsioon (Uuringu number/nimetus)	Raviskeem/kestus	Alarühm	SVR12 määr % (n/N)
Varem ravi mittesaanud (FISSION)	SOF+RBV 12 nädalat	Kokku	95% (69/73)
		Tsirroosita	97% (59/61)
		Tsirroosiga	83% (10/12)

Interferooni talumatusega, tingimustele mittevastavad või osaleda mittesoovivad (POSITRON)	SOF+RBV 12 nädalat	Kokku	93% (101/109)
		Tsirroosita	92% (85/92)
		Tsirroosiga	94% (16/17)
Varem ravitud (FUSION)	SOF+RBV 12 nädalat	Kokku	82% (32/39)
		Tsirroosita	90% (26/29)
		Tsirroosiga	60% (6/10)
Varem ravi mittesaanud (VALENCE)	SOF+RBV 12 nädalat	Kokku	97% (31/32)
		Tsirroosita	97% (29/30)
		Tsirroosiga	100% (2/2)
Varem ravitud (VALENCE)	SOF+RBV 12 nädalat	Kokku	90% (37/41)
		Tsirroosita	91% (30/33)
		Tsirroosiga	88% (7/8)
Varem ravitud (FUSION)	SOF+RBV 16 nädalat	Kokku	89% (31/35)
		Tsirroosita	92% (24/26)
		Tsirroosiga	78% (7/9)
Varem ravi mittesaanud kaasneva HIV-infektsiooniga (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 nädalat	Kokku	88% (23/26)
		Tsirroosita	88% (22/25)
		Tsirroosiga	100% (1/1)
Varem ravitud kaasneva HIV-infektsiooniga (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nädalat	Kokku ^a	93% (14/15)
		Tsirroosita ^a	92% (12/13)
		Tsirroosiga ^a	100% (2/2)
Varem ravi mittesaanud (ELECTRON ^b ja PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nädalat	Kokku ^c	96% (25/26)
Varem ravitud (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nädalat	Kokku	96% (22/23)
		Tsirroosita	100% (9/9)
		Tsirroosiga	93% (13/14)

n = SVR12 ravivastusega patsientide arv; N = rühma patsientide koguarv.

a. Need on esialgsed andmed.

b. Need on ettevalmistavad või II faasi uuringud. Tulemuste tõlgendamisel tuleb olla ettevaatlik, kuna osalejate arv on väike ja patsientide valik võib mõjutada SVR määrasid. Uuringus ELECTRON (N = 11), kestis alfapeginterferoonravi kombinatsioonis sofosbuviri + ribaviriiniga vahemikus 4...12 nädalat.

c. Neis kahes uuringus olid kõik patsiendid tsirroosita.

Tabel 22. Ravitulemuste ülevaade raviskeemide ja ravi kestuse põhjal, võrdlus HCV 3. genotüübi infektsiooni uuringute lõikes

Patsientide populatsioon (Uuringu number/nimetus)	Raviskeem/kestus	Alarühm	SVR12 määr % (n/N)
Varem ravi mittesaanud (FISSION)	SOF+RBV 12 nädalat	Kokku	56% (102/183)
		Tsirroosita	61% (89/145)
		Tsirroosiga	34% (13/38)
Interferooni talumatusega, tingimustele mittevastavad või osaleda mittesoovivad (POSITRON)	SOF+RBV 12 nädalat	Kokku	61% (60/98)
		Tsirroosita	68% (57/84)
		Tsirroosiga	21% (3/14)
Varem ravitud (FUSION)	SOF+RBV 12 nädalat	Kokku	30% (19/64)
		Tsirroosita	37% (14/38)
		Tsirroosiga	19% (5/26)
Varem ravitud (FUSION)	SOF+RBV 16 nädalat	Kokku	62% (39/63)
		Tsirroosita	63% (25/40)
		Tsirroosiga	61% (14/23)
Varem ravi mittesaanud (VALENCE)	SOF+RBV 24 nädalat	Kokku	93% (98/105)
		Tsirroosita	94% (86/92)
		Tsirroosiga	92% (12/13)
Varem ravitud (VALENCE)	SOF+RBV 24 nädalat	Kokku	77% (112/145)
		Tsirroosita	85% (85/100)
		Tsirroosiga	60% (27/45)
Varem ravi mittesaanud kaasneva HIV-infektsiooniga (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 nädalat	Kokku	67% (28/42)
		Tsirroosita	67% (24/36)
		Tsirroosiga	67% (4/6)
Varem ravitud kaasneva HIV-infektsiooniga (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 nädalat	Kokku ^a	92% (12/13)
		Tsirroosita ^a	100% (8/8)
		Tsirroosiga ^a	80% (4/5)
Varem ravi mittesaanud (ELECTRON ^b ja PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nädalat	Kokku ^c	97% (38/39)
Varem ravitud (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 nädalat	Kokku	83% (20/24)
		Tsirroosita	83% (10/12)
		Tsirroosiga	83% (10/12)

n = SVR12 ravivastusega patsientide arv; N = rühma patsientide koguarv.

a. Need on esialgsed andmed.

b. Need on ettevalmistavad või II faasi uuringud. Tulemuste tõlgendamisel tuleb olla ettevaatlik, kuna osalejate arv on väike ja patsientide valik võib mõjutada SVR määrasid. Uuringus ELECTRON (N = 11), kestis alfapeginterferonravi kombinatsioonis sofosbuviri + ribaviriiniga vahemikus 4...12 nädalat.

c. Neis kahes uuringus olid kõik patsiendid tsirroosita.

Tabel 23. Ravitulemuste ülevaade raviskeemide ja ravi kestuse põhjal, võrdlus HCV 4., 5. ja 6. genotüüpide infektsiooni uuringute lõikes

Patsientide populatsioon (Uuringu number/nimetus)	Raviskeem/kestus	Alarühm	SVR12 määr % (n/N)
Varem ravi mittesaanud (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 nädalat	Kokku	97% (34/35)
		Tsirroosita	100% (33/33)
		Tsirroosiga	50% (1/2)

n = SVR12 ravivastusega patsientide arv; N = rühma patsientide koguarv.

Lapsed

Sofosbuviri efektiivsust HCV-infektsiooniga patsientidel vanuses 12 kuni 18 aastat hinnati II faasi avatud kliinilises uuringus, kus osales 50 patsienti kroonilise HCV-infektsiooni 2. (n = 13) ja 3. genotüübiga (n = 37). HCV 2. või 3. genotüübiga patsiente raviti uuringus sofosbuviriga koos ribaviriiniga vastavalt 12 või 24 nädalat.

50 ravitud patsiendi mediaanne vanus oli 15 aastat (vahemik 12...17); 42% patsientidest olid naissoost; 90% valgenahalised, 4% mustanahalised ja 2% Aasia päritolu; 4% Hispaania või ladina päritolu; keskmine kehamassi indeks oli 22 kg/m² (vahemik 16...32 kg/m²); 18% oli eelnevalt ravi

saanud; 66%-l oli ravieelne HCV RNA võrdne või suurem kui 800 000 RÜ/ml; 74%-l oli mitte-C/C IL28B alleelid (CT või TT); ühelgi patsiendil ei olnud teadaolevalt tsirroosi. Enamik patsientidest (69%) nakatus vertikaalse ülekande teel.

SVR12 määr oli 2. genotüübiga patsientidel 100% (13/13) ja 3. genotüübiga patsientidel 97% (36/37). Ükski patsient ei kogenud ravi käigus viiruslikku ebaõnnestumist ega retsidiivi. Üks HCV-infektsiooni 3. genotüübiga patsient saavutas SVR4, kuid ei naasnud SVR12 visiidile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Sofosbuviiir on nukleotiidi eelravim, mida metaboliseeritakse ulatuslikult. Aktiivne metaboliit moodustub hepatotsüütides, plasmas ei ole seda täheldatud. Peamine (> 90%) metaboliit, GS-331007, on inaktiivne. Selle moodustumise rajad on järjestikused ja paralleelsed aktiivse metaboliidi moodustumisega.

Imendumine

Sofosbuviiiri ja peamise ringleva metaboliidi GS-331007 farmakokineetilisi omadusi on hinnatud tervetel täiskasvanutel ja kroonilise C-hepatiidiga patsientidel. Sofosbuviiir imendus kiiresti pärast suukaudset manustamist ning maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg oli 0,5...2 tundi pärast annuse võtmist, sõltumata annuse suurusest. GS-331007 maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kulus annusejärgelt 2...4 tundi. Võttes aluseks populatsiooni farmakokineetilise analüüsi HCV-infektsiooni 1.-6. genotüübiga patsientidel (n = 986), oli sofosbuviiiri ja GS-331007 püsikontsentratsiooni AUC₀₋₂₄ vastavalt 1010 ng•h/ml ja 7200 ng•h/ml. Tervete osalejatega (n = 284) võrreldes olid HCV-infektsiooniga patsientidel sofosbuviiiri ja GS-331007 AUC₀₋₂₄ vastavalt 57% kõrgem ja 39% madalam.

Toidu mõju

Võrreldes paastutingimustega aeglustas sofosbuviiiri üksikannuse manustamine koos standardse suure rasvasisaldusega einega sofosbuviiiri imendumiskiirust. Sofosbuviiiri imendumise ulatus suurenes ligikaudu 1,8 korda, avaldades vähest mõju maksimaalsele kontsentratsioonile. Suure rasvasisaldusega eine ei mõjutanud GS-331007 ekspositsiooni.

Jaotumine

Sofosbuviiir ei ole hepaatiliste tagasihaarde-transporterite, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) 1B1 või 1B3, ega orgaaniliste kationide transporterite (OKT) 1 substraat. Vaatamata aktiivsele tubulaarsekretsioonile ei ole GS-331007 renaalsete transporterite, sh orgaaniliste anioonide transporterite (OAT) 1 või 3, OKT 2, MRP2, P-gp, BCRP ega MATE1 substraat. Sofosbuviiir ja GS-331007 ei ole ravimi transporterite P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ega OKT1 inhibiitorid. GS-331007 ei ole OAT1, OKT2 ega MATE1 inhibiitor.

Sofosbuviiir seondub ligikaudu 85% ulatuses inimese plasmavalkudega (*ex vivo* andmed) ja seonduvus on vahemikus 1 µg/ml kuni 20 µg/ml sõltumata ravimi kontsentratsioonist. GS-331007 seondus inimese plasmavalkudega minimaalsel määral. Pärast ühekordse 400 mg [¹⁴C]-sofosbuviiiri annuse manustamist tervetele osalejatele oli [¹⁴C]-radioaktiivsuse vere/plasma suhe ligikaudu 0,7.

Biotransformatsioon

Sofosbuviiir metaboliseerub ulatuslikult maksas, kus moodustub farmakoloogiliselt aktiivne nukleosiidi analoogtrifosfaat GS-461203. Ainevahetusrada hõlmab inimese katepsiin A (CatA) või karboksüülesteraasi 1 (CES1) katalüüsitud karboksüülestri ühendi järjestikust hüdrolyüüsi ja fosforamidaadi lõhustamist histidiiniriaadi nukleotiidi siduva valgu 1 (HINT1) poolt, millele järgneb fosforüleerimine pürimidiinnukleotiidide biosünteesi vahendusel. Defosforüleerimise tulemusel moodustub nukleosiidi metaboliit GS-331007, mida ei ole võimalik tõhusalt refosforüleerida ning millel puudub *in vitro* HCV-vastane toime. Sofosbuviiir ja GS-331007 ei ole UGT1A1 ega CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 ensüümide substraadid ega inhibiitorid.

Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-sofosbuviiiri 400 mg annust moodustasid sofosbuviiir ja GS-331007 vastavalt ligikaudu 4% ja > 90% ravimiga seotud aine (sofosbuviiiri ja selle metaboliitide molekulmassiga kohandatud AUC summa) süsteemsest ekspositsioonist.

Eritumine

Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-sofosbuviiiri 400 mg annust eritus annusest kokku üle 92%, millest uriiniga eritus ligikaudu 80%, väljaheitega 14% ja väljutatud õhuga 2,5%. Suurem osa sofosbuviiiri eritunud annusest moodustas GS-331007 (78%), samas kui sofosbuviiirina eritus 3,5%. Need andmed näitavad, et GS-331007 peamine eliminatsioonimehhanism on renaalne kliirens, eritudes suures osas aktiivse sekretsiooni teel. Sofosbuviiiri ja GS-331007 lõpliku poolväärtusaja mediaanid olid vastavalt 0,4 ja 27 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Sofosbuviiiri ja selle peamise metaboliidi GS-331007 annuse lineaarsust hinnati paastunud tervetel osalejatel. Annusevahemikus 200...400 mg on sofosbuviiiri ja GS-331007 AUCd praktiliselt proportsionaalsed.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Sugu ja rass

Sofosbuviiiri ega GS-331007 puhul ei täheldatud soost või rassist sõltuvaid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi.

Eakad patsiendid

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga patsientidel näitas, et analüüsitavatel vanusevahemikus 19...75 eluaastat ei omanud vanus kliiniliselt olulist toimet sofosbuviiiri ega GS-331007 ekspositsioonile. Sofosbuviiiri kliinilistes uuringutes osales 65 patsienti vanuses 65 ja vanemad. Üle 65-aastaste patsientide ravivastuse määrad olid kõigi ravirühmade lõikes sarnased nooremate patsientide omadega.

Neerufunktsiooni kahjustus

Sofosbuviiiri farmakokineetikat uuriti kerge (eGFR \geq 50 ja < 80 ml/min/1,73m²), mõõduka (eGFR \geq 30 ja < 50 ml/min/1,73m²), raske (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel patsientidel ning hemodialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel pärast sofosbuviiiri ühekordset 400 mg annust. Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (eGFR > 80 ml/min/1,73m²) patsientidega oli sofosbuviiiri AUC_{0-inf} kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustuse puhul vastavalt 61%, 107% ja 171% kõrgem, samas kui GS-331007 AUC_{0-inf} oli vastavalt 55%, 88% ja 451% kõrgem. Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega oli ESRD-ga patsientide sofosbuviiiri AUC_{0-inf} 28% kõrgem, kui sofosbuviiiri manustati 1 tund enne hemodialüüsi võrreldes 60% tõhusaga, kui sofosbuviiiri manustati 1 tund pärast hemodialüüsi. GS-331007 AUC_{0-inf} ei olnud ESRD-ga patsientidel võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata. Andmed viitavad aga ESRD-ga patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega vähemalt 10 ja 20 korda kõrgemale GS-331007 ekspositsioonile, kui Sovaldit manustati vastavalt 1 tund enne või 1 tund pärast hemodialüüsi.

Peamise ringleva metaboliidi GS-331007 saab tõhusalt (ekstraktsiooni määr 53%) eemaldada hemodialüüsiga. 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldub ligikaudu 18% manustatud annusest. Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis annust muuta. Raske neerufunktsiooni kahjustusega või ESRD-ga osalejatele ole Sovaldi ohutust hinnatud (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Sofosbuviiiri farmakokineetikat uuriti pärast 7-päevast sofosbuviiiri 400 mg annuse manustamist HCV-ga nakatunud, mõõduka ja ägeda maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klass B ja C) patsientidel. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli sofosbuviiiri AUC₀₋₂₄ mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustuse puhul vastavalt 126% ja 143% kõrgem, samas kui GS-331007 AUC₀₋₂₄ oli vastavalt 18% ja 9% kõrgem. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga patsientidel näitas, et tsirroos ei omanud kliiniliselt olulist toimet sofosbuviiiri ega GS-331007

ekspositsioonile. Kerge, mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis sofosbuviiri annust muuta (vt lõik 4.2).

Lapsed

Sofosbuviiri ja GS-331007 ekspositsioonid noorukitel vanuses 12 kuni 18 aastat olid sarnased täiskasvanute omadele II/III faasi uuringutes peale sofosbuviiri (400 mg) manustamist. Sofosbuviiri ja GS-331007 farmakokineetikat ei ole kindlaks tehtud lastel vanuses alla 12 aasta.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Efektiivsus (kiire viroloogiline ravivastus) on vastavuses ekspositsiooniga nii sofosbuviirile kui ka GS-331007-le. Samas ei saa 400 mg raviannuse juures kasutada kumbagi neist üldise efektiivsuse (SVR12) surrogaatmarkerina.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel läbiviidud korduvtoksilisuse uuringus põhjustasid suured diastereomeerse segu annused (suhtes 1:1) kõrvaltoimeid maksas (koertel) ja südames (rottidel) ning seedetraktireaktsioone (koertel). Närilistel teostatud uuringutes ei suudetud ekspositsiooni sofosbuviirile tuvastada, tõenäoliselt esteraasi suure aktiivsuse tõttu; sellegipoolest oli ekspositsioon peamisele metaboliidile GS-331007 kõrvaltoimeid tekitava annuse juures 29 korda (rottidel) ja 123 korda (koertel) suurem kui kliiniline ekspositsioon sofosbuviiri 400 mg annuse juures. Kroonilise toksilisuse uuringutes, kus ekspositsioonitase oli 9 korda (rottidel) ja 27 korda (koertel) kõrgem kui kliiniline ekspositsioon, maksa ega südame leide ei tuvastatud.

Sofosbuviir ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo* uuringutes, sh bakteriaalse mutageensuse uuringud, kromosoomi aberratsiooni testid inimese perifeersetes lümfotsüütidega ja *in vivo* hiire mikronukleuse uuringud.

Hiirtel ja rottidel läbiviidud kartsinogeensuse uuringud ei viidanud sofosbuviiri võimalikule kartsinogeensusele manustatuna annustes kuni 600 mg/kg/ööpäevas hiirtel ja 750 mg/kg/ööpäevas rottidel. Neis uuringutes oli ekspositsioonitase GS-331007-le kuni 30 korda (hiirtel) ja 15 korda (rottidel) kõrgem kui kliiniline ekspositsioon sofosbuviiri 400 mg annuse juures.

Sofosbuviir ei omanud mingisugust toimet embrüo/loote elujõulisusele ega fertiilsusele rottidel ning rottidel ja küülikutel läbiviidud arengutoksilisuse uuringutes ei täheldatud teratogeenset toimet. Rottidel ei avaldanud sofosbuviir kahjulikku toimet järglaste käitumisele, reproduktsioonile ega arengule. Küülikutel teostatud uuringutes oli ekspositsioon sofosbuviirile 9 korda kõrgem kui eeldatav kliiniline ekspositsioon. Rottidel teostatud uuringutes ei olnud võimalik ekspositsiooni kindlaks määrata, kuid peamisel inimese metaboliidil tuginevad ekspositsioonimäärad jäid vahemikku, mis on 8...28 korda kõrgem kui kliiniline ekspositsioon sofosbuviiri 400 mg annuse juures.

Sofosbuviirist saadud ained läbisid tiinete rottide platsenta ning eritusid imetavate rottide piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mannitool (E421)

mikrokristalliline tselluloos (E460(i))

naatriumkroskarmelloos

koloidne veevaba ränidioksiid (E551)

magneesiumstearaat (E470b)

Tableti õhuke polümeerikate
polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
makrogool 3350 (E1521)
talk (E553b)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Sovaldi tabletid tarnitakse suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelites, millel on polüpropüleenist lastekindel kork ja mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti, silikageelist kuivatusainet ja polüesterspiraali.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: väliskarbid, mis sisaldavad 1 pudelit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga ja väliskarbid, mis sisaldavad 84 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 28 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/894/001
EU/1/13/894/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et hinnata Sovaldi kasutamise seotud hepatotsellulaarse kartsinoomi retsidiveerumist, viib müügiloa hoidja läbi prospektiivse ohutusuuringu ja esitab uuringutulemused, kasutades andmeid, mis on saadud selgesti määratletud patsiendirühma kohordist, põhinedes kokkulepitud protokollil. Lõplik uuringuraport esitatakse:	2021. aasta II kvartaliks

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sovaldi 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sofosbuviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg sofosbuviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 (3 pudelit, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/894/001 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/894/002 84 (3 pudelit, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Sovaldi [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Sovaldi 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid sofosbuviiir

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigest võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sovaldi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sovaldi võtmist
3. Kuidas Sovaldit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sovaldit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sovaldi ja milleks seda kasutatakse

Sovaldi sisaldab toimeainena sofosbuviiiri, mida kasutatakse C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 kuni 18 aastat.

C-hepatiit on maksa viirusinfektsioon. See ravim vähendab C-hepatiidi viiruse hulka teie kehas ning eemaldab aja jooksul viiruse teie verest.

Sovaldit võetakse alati koos teiste ravimitega. Eraldi see ei toimi. Seda võetakse tavaliselt kas:

- ribaviriiniga või
- alfapeginterferooni ja ribaviriiniga

On väga oluline, et te loete enne Sovaldi võtma hakkamist ka teiste koosmanustatavate ravimite pakendi infolehte. Kui teil on oma ravimite kohta küsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.

2. Mida on vaja teada enne Sovaldi võtmist

Ärge võtke Sovaldit

- kui olete sofosbuviiiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud käesoleva infolehe lõigus 6) suhtes allergiline.

→Sel juhul teavitage viivitamatult oma arsti.

- **kui võtate praegu ükskõik millist järgmistest ravimitest:**
 - **rifampitsiin ja rifabutiin** (antibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi ravis);
 - **naistepuna** (*Hypericum perforatum* – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ravis);
 - **karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin** (ravimid, mida kasutatakse epilepsia ravis ja krambihogude ennetamiseks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Sovaldit võetakse alati koos teiste ravimitega (vt lõik 1 ülal). Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- võtate praegu või olete viimase paari kuu jooksul võtnud ravimit amiodaroon südame rütmihäirete raviks (kui olete seda ravimit juba võtnud, võib teie arst kaaluda alternatiivseid ravimeid)
- teil on lisaks C-hepatiidile teisi probleeme maksaga, nt kui te ootate maksasiirdamist
- teil on praegu või on varem olnud B-hepatiidi viirusinfektsioon, sest teie arst soovib teid sel juhul hoolikamalt jälgida
- teil on neeruprobleemid. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on raskeid probleeme neerudega või kui te saate neerude dialüüsravi, sest Sovaldi toimet raskete neeruprobleemidega patsientidele ei ole veel lõplikult välja selgitatud.

Teavitage oma arsti kohe, kui võtate ravimeid südameprobleemide tõttu ja ravi ajal esineb teil:

- hingeldus või juba olemasoleva hingelduse korral selle süvenemine
- peapööritus
- südamepekslemine
- minestamine

Vereanalüüsid

Teie arst võtab teilt enne ja pärast Sovaldi ravi ning selle ajal vereproovi. See on vajalik, et teie arst saaks:

- välja selgitada, milliseid ravimeid te peate koos Sovaldiga võtma ja kui kaua;
- kinnitada ravi toimimist ja et olete C-hepatiidi viirusest vabanenud.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 12-aastastele lastele. Sovaldi kasutamist lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Sovaldi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimeid või taimseid preparaate.

Varfariin ja K-vitamiini antagonistide hulka kuuluvad teised sarnased ravimid, mida kasutatakse trombivastaseks raviks (vere vedeldamiseks). Teie arstil võib olla vajalik suurendada vereproovide tegemise sagedust, et kontrollida teie verehüübimist.

Sovaldit ei tohi võtta mingil juhul, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- okskarbasepiin (ravim, mida kasutatakse epilepsia ravis ja krambihogude ennetamiseks);
 - modafiniil (ravim, mida kasutatakse narkolepsiaga inimeste ravis, et aidata neil ärkvel püsida).
- Seda seetõttu, et need ravimid võivad pärssida Sovaldi toimet.

Teatage oma arstile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- Amiodaroon (südame rütmihäirete ravim).

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja kontratseptsioon

Sovaldi kooskasutamise tõttu ribaviriiniga tuleb rasedust vältida. Ribaviriin võib teie sündimata lapsele tõsiselt kahju tekitada. Seetõttu te peate koos oma partneriga, juhul kui eksisteerib ka väikseim rasedumise võimalus, olema seksuaalvahekorra ajal väga ettevaatlikud.

- Sovaldit kasutatakse tavaliselt koos ribaviriiniga. Ribaviriin võib teie sündimata lapsele kahju teha. Seetõttu on väga tähtis, et teie (või teie partner) ravi ajal **ei raseduks**.
- Te peate, või teie partner peab, **ravi ajal ja pärast seda** kasutama tõhusat rasedumisvastast vahendit. On väga oluline, et te loete eriti hoolikalt ribaviriini pakendi infolehe lõiku „Rasedus”. Pidage nõu oma arstiga ja paluge soovitada teile sobivat rasedumisvastast vahendit.
- Kui teie või teie partner Sovaldi ravi ajal või sellele järgnevate kuude jooksul rasedust, **informeerige sellest otsekohe oma arsti**.

Imetamine

Sovaldi ravi ajal ei tohi rinnaga toita. Ei ole teada, kas Sovaldi toimeaine sofosbuviiir eritub inimese rinnapiima või ei.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Patsiendid on Sovaldi võtmisel koos muude C-hepatiidi infektsiooni ravimis kasutatavate ravimitega teatanud sellistest nähtudest nagu väsimus, pearinglus, hāgusnāgemine ja tähelepanu hajumine. Selliste kõrvaltoimete ilmnemisel ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid.

3. Kuidas Sovaldit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus

Soovitatav annus on **üks tablett üks kord ööpäevas** manustatuna suu kaudu koos toiduga. Teie arst ütleb teile, kui kaua te peate Sovaldit võtma.

Neelake tablett tervelt alla. Ärge tabletti näridge, purustage ega poolitage, kuna see on väga kibeda maitsega. Kui teil on probleeme tablettide neelamisega, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Sovaldit tuleb alati võtta kombinatsioonis teiste C-hepatiidi vastaste ravimitega.

Kui te oksendate **vähem kui 2 tundi** pärast Sovaldi võtmist, võtke veel üks tablett. Kui te oksendate **rohkem kui 2 tundi** pärast selle võtmist, ei ole vaja tabletti võtta enne, kui järgmise annuse plaanilisel ajal.

Kui te võtate Sovaldit rohkem kui ette nähtud

Kui uhuslikult võtate jsoovitatavast annusest rohkem, võtke ühendust oma arstiga või pöörduge abi saamiseks kohe lähimasse esmaabi osakonda. Võtke tabletipudel kaasa, nii saate hōlpsalt kirjeldada, mida te olete võtnud.

Kui te unustate Sovaldit võtta

On oluline, et te ei jäta selle ravimi annust vahele.

Kui teil jääb annus vahele:

- **ja te märkate seda 18 tunni jooksul** ajast, mil te tavaliselt Sovaldit võtate, peate võtma tableti esimesel võimalusel. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- **ja te märkate seda 18 tunni möödumisel või hiljem** ajast, mil te tavaliselt Sovaldit võtate, oodake ning võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust (kaks annust väikeste vahedega).

Ärge lõpetage Sovaldi võtmist

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud. Ravikuuri lõpuni tegemine on väga oluline, sest seega annate ravimitele parima võimaluse C-hepatiidi viirusinfektsiooni väljaravimiseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui te võtate C-hepatiidi viiruse raviks Sovaldit kombinatsioonis mõne muu ravimiga (sh daklatasviir, simepreviir ja ledipasviir) ja amiodarooniga (südameprobleemide korral kasutatav ravim), võib teil tekkida üks või enam alltoodud kõrvaltoimetest:

- südame aeglane või ebakorrapärane löögisagedus või südame rütmihäired
- hingeldus või juba olemasoleva hingelduse korral selle süvenemine

Teatage oma arstile või apteekrile, kui märkate ravi ajal mõnda eespool nimetatud kõrvaltoimetest.

Kui te võtate Sovaldit koos ribaviriini või alfapeginterferooni/ribaviriiniga, võib teil tekkida üks või enam alltoodud kõrvaltoimetest.

Väga sagedased kõrvaltoimed

(võivad esineda enam kui ühel 10st inimesest)

- palavik, külmavärinad, gripilaadsed sümptomid
- kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
- unehäired (unetus)
- väsimus- ja ärritustunne
- peavalu
- lööve, sügelev nahk
- isutus
- pearinglus
- lihavalud, liigestevalud
- õhupuudus, kõha

Vereanalüüsid võivad näidata ka

- väikest punavereliblede arvu (aneemia), mille nähud on muuhulgas väsimustunne, peavalud, õhupuudus kehalise koormuse ajal
- väikest valgevereliblede arvu (neutropeeniat), mille nähud on muuhulgas tavalisest sagedasem infektsioonhaigustesse nakatumine koos palaviku ja külmavärinatega või kurguvalu või suuhaavandid
- väikest trombotsüütide arvu
- muutusi maksas (millele viitab maksas sisalduva aine, bilirubiini, sisalduse suurenemine veres)

Sagedased kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1-1 10st inimesest)

- meeleolumuutused, depressioon, ärevus ja erutuvus
- hägusnägemine
- ägedad peavalud (migreen), mälukaotus, kontsentratsiooni hajumine
- kehakaalu vähenemine
- õhupuudus kehalise koormuse ajal
- ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, suukuivus, seedehäired, maohappe tagasivool
- juuste väljalangemine ja juuste hõrenemine
- kuiv nahk
- seljavalu, lihaskrambid

- valu rindkeres, nõrkustunne
- külmetumine (ninaneelupõletik)

→**Kui ükskõik milline kõrvaltoime muutub tõsiseks, pöörduge oma arsti poole.**

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sovaldit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast märget {Kõlblik kuni:}. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sovaldi sisaldab

- **Toimeaine on** sofosbuviiir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg sofosbuviiiri.
- **Teised koostisosad on**
Tableti sisu:
mannitool, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikate:

polüvinüülalkohol, titaandioksiid, makrogool 3350, talk, kollane raudoksiid.

Kuidas Sovaldi välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on kollased kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja teisel „7977”.

Igasse pudelisse on kaasa pandud silikageelist kuivatusaine, mis tuleb jätta pudelisse, kuna see aitab kaitsta tablette. Silikageelist kuivatusaine on eraldi kotikeses või padrunis, mida ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: väliskarbid, mis sisaldavad 1 pudelit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga ja 84 õhukese polümeerikattega tabletiga (3 pudelit, igas 28 tabletti). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ühendkuningriik

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

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: + 353 214 825999

Ísland

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

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

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

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 Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z.o.o.
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

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) 8000 113700

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.