

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sovaldi 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sofosbuvir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, capsulevormige, filmomhulde tablet met een afmeting van 20 mm x 9 mm, met aan de ene kant "GSI" en aan de andere kant "7977" gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sovaldi is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassenen en bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor specifieke activiteit tegen de verschillende genotypes van het hepatitis C-virus (HCV), zie rubrieken 4.4 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie met Sovaldi moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met CHC.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering is één tablet van 400 mg, oraal ingenomen, eenmaal daags met voedsel (zie rubriek 5.2).

Sovaldi moet worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen. Een monotherapie met Sovaldi wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.1). Raadpleeg ook de Samenvatting van de productkenmerken van de geneesmiddelen die in combinatie met Sovaldi worden gebruikt. Het (de) aanbevolen gelijktijdig toegediende geneesmiddel(en) en de behandelingsduur voor een combinatietherapie met Sovaldi worden in tabel 1 weergegeven.

Tabel 1: Aanbevolen gelijktijdig toegediend(e) geneesmiddel(en) en behandelingsduur voor volwassenen die worden behandeld met een combinatietherapie met Sovaldi

Patiëntenpopulatie*	Behandeling	Duur
Patiënten met CHC genotype 1, 4, 5 of 6	Sovaldi + ribavirine + peginterferon alfa	12 weken ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirine Alleen voor gebruik bij patiënten die niet in aanmerking komen of intolerant zijn voor peginterferon alfa (zie rubriek 4.4)	24 weken
Patiënten met CHC genotype 2	Sovaldi + ribavirine	12 weken ^b
Patiënten met CHC genotype 3	Sovaldi + ribavirine + peginterferon alfa	12 weken ^b
	Sovaldi + ribavirine	24 weken
Patiënten met CHC die wachten op een levertransplantatie	Sovaldi + ribavirine	Tot levertransplantatie ^c

* Inclusief gelijktijdig met humaan immunodeficiëntievirus (HIV) geïnfecteerde patiënten.

a. Voor eerder behandelde patiënten met infectie met HCV genotype 1 zijn er geen gegevens over de combinatie van Sovaldi, ribavirine en peginterferon alfa (zie rubriek 4.4).

b. Het dient overwogen te worden om de duur van de behandeling na 12 weken eventueel te verlengen tot maximaal 24 weken; vooral voor die subgroepen die één of meer aspecten vertonen die in het verleden geassocieerd waren met lagere responspercentages op interferongebaseerde behandelingen (bijv. gevorderde fibrose/cirroze, hoge virusconcentraties bij aanvang, zwart ras, genotype IL28B non-CC, eerdere afwezigheid van respons op behandeling met peginterferon alfa en ribavirine).

c. Zie hieronder bij Speciale patiëntenpopulaties – Patiënten die wachten op een levertransplantatie.

De dosis ribavirine is, wanneer dit in combinatie met Sovaldi wordt gebruikt, afhankelijk van het gewicht (< 75 kg = 1.000 mg en ≥ 75 kg = 1.200 mg) en wordt oraal, verdeeld over twee afzonderlijke doses, met voedsel toegediend.

Wat betreft gelijktijdige toediening met andere direct werkende antivirale middelen tegen HCV, zie rubriek 4.4.

Dosisaanpassing bij volwassenen

Een verlaging van de dosis van Sovaldi wordt niet aanbevolen.

Als sofosbuvir in combinatie met peginterferon alfa wordt gebruikt en een patiënt een ernstige bijwerking heeft die mogelijk gerelateerd is met dit geneesmiddel, moet de dosis peginterferon alfa worden verlaagd of de toediening worden gestaakt. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van peginterferon alfa voor bijkomende informatie over de manier waarop de dosis peginterferon alfa moet worden verlaagd en/of de toediening moet worden gestaakt.

Als een patiënt een ernstige bijwerking heeft die mogelijk gerelateerd is met ribavirine, moet de dosis ribavirine worden aangepast of de toediening worden gestaakt, indien aangewezen, tot de bijwerking vermindert of in ernst afneemt. In tabel 2 worden richtlijnen gegeven voor het aanpassen van de dosis en het staken van de toediening op basis van de hemoglobineconcentratie en de cardiale status van de patiënt.

Tabel 2: Richtlijn voor dosisaanpassing van ribavirine bij gelijktijdige toediening met Sovaldi bij volwassenen

Laboratoriumwaarden	Dosis ribavirine verlagen tot 600 mg/dag indien:	Ribavirine staken indien:
Hemoglobinewaarde bij patiënten zonder hartaandoening	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobinewaarde bij patiënten met een voorgeschiedenis van stabiele hartaandoening	daling van hemoglobinewaarde met ≥ 2 g/dl tijdens een behandelingsperiode van 4 weken	< 12 g/dl ondanks een verlaagde dosis gedurende 4 weken

Zodra ribavirine is gestaakt als gevolg van ofwel een afwijkende laboratoriumwaarde ofwel een klinische manifestatie, kan worden getracht om opnieuw te starten met dagelijks 600 mg ribavirine en de dosis verder te verhogen tot dagelijks 800 mg. Het wordt echter niet aanbevolen om ribavirine te verhogen tot de oorspronkelijk bepaalde dosis (1.000 mg tot 1.200 mg dagelijks).

Adolescenten (12 tot 18 jaar oud)

De aanbevolen dosis Sovaldi is eenmaal daags één tablet met voedsel (zie rubriek 5.2).

Sovaldi moet worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen. Monotherapie met Sovaldi wordt niet aanbevolen. De aanbevolen behandelingsmethode en -duur voor combinatiebehandeling met Sovaldi staan aangegeven in tabel 3 en tabel 4.

Tabel 3: Aanbevolen behandelingsmethode en -duur voor adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar die worden behandeld met Sovaldi

Patiëntenpopulatie*	Behandeling en duur
Patiënten met CHC genotype 2	Sovaldi + ribavirine ^a gedurende 12 weken ^b
Patiënten met CHC genotype 3	Sovaldi + ribavirine ^a gedurende 24 weken

*Inclusief patiënten met een co-infectie met hiv (humaan immunodeficiëntievirus).

a. Zie tabel 4 voor op gewicht gebaseerde dosisaanbevelingen voor ribavirine

b. Er moet rekening worden gehouden met mogelijke verlenging van de duur van de therapie van langer dan 12 weken en maximaal 24 weken; met name voor subgroepen met een of meer factoren die historisch geassocieerd zijn met lagere responspercentages op interferongebaseerde therapieën (bijv. gevorderde fibrose/cirrose, hoge virale concentraties bij de baseline, negroïde ras, genotype IL28B non-CC, eerdere non-respons op therapie met peginterferon-alfa en ribavirine).

Tabel 4: Aanbevolen dosering van ribavirine in combinatiebehandeling met Sovaldi voor adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar

Lichaamsgewicht kg (lbs)	Dagelijkse dosis RBV*
<47 (<103)	15 mg/kg/dag
47-49 (103-108)	600 mg/dag
50-65 (110-143)	800 mg/dag
66-80 (145-176)	1000 mg/dag
>81 (178)	1200 mg/dag

*De dagelijkse dosis ribavirine is gebaseerd op gewicht en wordt oraal met voedsel toegediend als twee gedeelde doses.

Dosisaanpassing bij adolescenten

Dosisverlaging van Sovaldi wordt niet aanbevolen.

Als een patiënt een ernstige bijwerking heeft die mogelijk verband houdt met ribavirine, moet de dosis ribavirine, indien van toepassing, worden gewijzigd of gestaakt totdat de bijwerking in ernst verzwakt of vermindert. Raadpleeg de bijsluiter van ribavirine voor richtlijnen voor dosisaanpassing of staken van de behandeling.

Staken van de toediening bij volwassenen en adolescenten

Als de andere geneesmiddelen die in combinatie met Sovaldi worden gebruikt, definitief worden gestaakt, moet Sovaldi ook worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Braken en overgeslagen doses

Patiënten moeten erop gewezen worden dat zij, wanneer zij binnen 2 uur na inname van de dosis braken, een extra tablet moeten innemen. Wanneer zij meer dan 2 uur na inname van de dosis braken, is geen extra dosis nodig. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de absorptiekinetiek van sofosbuvir en GS-331007, die erop duidt dat het grootste deel van de dosis binnen 2 uur na inname wordt geabsorbeerd.

Als er een dosis is overgeslagen en dit binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen wordt bemerkt, moeten patiënten de instructie krijgen om de tablet zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Als het overslaan van een dosis later dan 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen wordt bemerkt, moeten patiënten de instructie krijgen om te wachten en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Patiënten moeten erop gewezen worden geen dubbele dosis in te nemen.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Sovaldi noodzakelijk voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. De veiligheid en de juiste dosis van Sovaldi zijn niet vastgesteld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) of een terminale nieraandoening (*end stage renal disease, ESRD*) die hemodialyse vereist (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Sovaldi noodzakelijk voor patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-Turcotte [CPT]-klasse A, B of C) (zie rubriek 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van Sovaldi zijn niet vastgesteld bij patiënten met gedecompenseerde cirrose.

Patiënten die wachten op een levertransplantatie

De duur van toediening van Sovaldi bij patiënten die wachten op een levertransplantatie moet worden bepaald op basis van een beoordeling van de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt (zie rubriek 5.1).

Patiënten die een levertransplantaat hebben gekregen

Sovaldi in combinatie met ribavirine wordt gedurende 24 weken aanbevolen bij patiënten die een levertransplantaat hebben gekregen. Als aanvangsdosis ribavirine wordt 400 mg aanbevolen, die oraal, verdeeld over twee afzonderlijke doses, met voedsel wordt toegediend. Indien de aanvangsdosis ribavirine goed wordt verdragen, kan de dosis geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 1.000-1.200 mg dagelijks (1.000 mg voor patiënten die < 75 kg wegen en 1.200 mg voor patiënten die ≥ 75 kg wegen). Indien de aanvangsdosis ribavirine niet goed wordt verdragen, dient de dosis te worden verlaagd volgens klinische indicatie, op basis van de hemoglobinespiegels (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Sovaldi bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van < 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Patiënten moeten erop gewezen worden de tablet in zijn geheel door te slikken. De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd of fijn gemaakt, vanwege de bittere smaak van de werkzame stof. De tablet dient met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Geneesmiddelen die krachtige inductoren van P-glycoproteïne (P-gp) zijn in de darm (rifampicine, rifabutine, St. Janskruid [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne). Gelijktijdige toediening zal leiden tot een significante daling van de plasmaconcentratie van sofosbuvir en kan resulteren in verlies van werkzaamheid van Sovaldi (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Sovaldi wordt niet aanbevolen voor toediening als monotherapie en moet worden voorgeschreven in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van hepatitis C-infectie. Als de andere geneesmiddelen die in combinatie met Sovaldi worden gebruikt, definitief worden gestaakt, moet Sovaldi ook worden gestaakt (zie rubriek 4.2). Raadpleeg vóór het starten van een therapie met Sovaldi de Samenvatting van de productkenmerken van gelijktijdig voorgeschreven geneesmiddelen.

Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Het mechanisme hiervan is niet vastgesteld.

Het gelijktijdige gebruik van amiodaron was niet nader onderzocht tijdens de klinische ontwikkeling van sofosbuvir. Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten die Sovaldi gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Bij patiënten die ook bètablokkers gebruiken of degenen met onderliggende cardiale comorbiditeiten en/of gevorderde leverziekte kan sprake zijn van een verhoogd risico op symptomatische bradycardie bij gelijktijdige toediening van amiodaron.

Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten nauwlettend te controleren wanneer begonnen wordt met Sovaldi. Patiënten van wie is vastgesteld dat ze een hoog risico op bradyaritmie hebben, dienen gedurende 48 uur continue gecontroleerd te worden in een passende klinische setting.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient ook geschikte monitoring plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Sovaldi.

Alle patiënten die Sovaldi in combinatie met amiodaron krijgen, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen, dienen ook gewaarschuwd te worden voor de symptomen van bradycardie en hartblok en dienen het advies te krijgen dringend een arts te raadplegen als zij deze symptomen waarnemen.

Eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1, 4, 5 en 6

Sovaldi is niet bestudeerd in een fase 3-onderzoek bij eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1, 4, 5 en 6. De optimale behandelingsduur voor deze patiëntengroep is daarom niet vastgesteld (zie ook rubrieken 4.2 en 5.1).

Het dient overwogen te worden om deze patiënten te behandelen en de duur van de behandeling met sofosbuvir, peginterferon alfa en ribavirine na 12 weken eventueel te verlengen tot maximaal 24 weken; vooral voor die subgroepen die één of meer aspecten vertonen die in het verleden geassocieerd waren met lagere responspercentages op interferongebaseerde behandelingen (gevorderde fibrose/cirrose, hoge virusconcentraties bij aanvang, zwart ras, genotype IL28B non-CC).

Behandeling van patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 5 of 6

Er is slechts een zeer beperkte hoeveelheid klinische gegevens die het gebruik van Sovaldi bij patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 5 of 6 ondersteunen (zie rubriek 5.1).

Interferonvrije behandeling voor infectie met HCV genotype 1, 4, 5 en 6

Interferonvrije regimes met Sovaldi voor patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1, 4, 5 en 6 zijn niet bestudeerd in fase 3-onderzoeken (zie rubriek 5.1). Het optimale regime en de optimale behandelingsduur zijn niet vastgesteld. Dergelijke regimes dienen alleen te worden gebruikt voor patiënten die intolerant zijn of niet in aanmerking komen voor behandeling met interferon en die dringend een behandeling nodig hebben.

Gelijktijdige toediening met andere direct werkende antivirale middelen tegen HCV

Sovaldi mag alleen gelijktijdig met andere direct werkende antivirale geneesmiddelen worden toegediend indien op basis van de beschikbare gegevens het voordeel geacht wordt op te wegen tegen de risico's. Er zijn geen gegevens beschikbaar die gelijktijdige toediening van Sovaldi en telaprevir of boceprevir ondersteunen. Een dergelijke gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.5).

Zwangerschap en gelijktijdig gebruik met ribavirine

Bij gebruik van Sovaldi in combinatie met ribavirine of peginterferon alfa/ribavirine moeten vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners een effectieve vorm van anticonceptie toepassen tijdens de behandeling en gedurende een periode na de behandeling, zoals wordt aanbevolen in de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijkomende informatie.

Gebruik met matige P-gp-inductoren

Geneesmiddelen die matige P-gp-inductoren zijn in de darm (bijv. oxcarbazepine en modafinil), kunnen de plasmaconcentratie van sofosbuvir doen dalen, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Sovaldi. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen wordt niet aanbevolen samen met Sovaldi (zie rubriek 4.5).

Gebruik bij diabetespatiënten

Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. De bloedsuikerspiegels van diabetespatiënten die beginnen met een behandeling met direct werkende antivirale middelen moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden, vooral tijdens de eerste drie maanden, en indien nodig moet de diabetesmedicatie worden aangepast. Wanneer een behandeling met direct werkende antivirale middelen wordt gestart, moet de arts die verantwoordelijk is voor diabeteszorg van de patiënt, worden geïnformeerd.

Nierfunctiestoornis

De veiligheid van Sovaldi is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) of ESRD die hemodialyse vereist. Bovendien is de juiste dosis niet vastgesteld. Raadpleeg bij gebruik van Sovaldi in combinatie met ribavirine of peginterferon alfa/ribavirine ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min (zie ook rubriek 5.2).

Gelijktijdige infectie met HCV/HBV (hepatitis B-virus)

Gevallen van reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV), waarvan enkele fataal, zijn gemeld gedurende of na behandeling met direct werkende antivirale middelen. Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten op HBV gescreend te worden. Patiënten met een HBV-HCV-co-infectie lopen risico op HBV-activatie en dienen daarom zorgvuldig gecontroleerd en behandeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sofosbuvir is een nucleotide prodrug. Na orale toediening van Sovaldi wordt sofosbuvir snel geabsorbeerd en onderworpen aan extensief *first-pass* hepatisch en intestinaal metabolisme. Intracellulaire hydrolytische klieving van de prodrug, gekatalyseerd door enzymen waaronder carboxylesterase 1, en sequentiële fosforylering, gekatalyseerd door nucleotidenkinases, leiden tot de vorming van het farmacologisch werkzame uridinenucleoside-trifosfaatanaloog. De belangrijkste inactieve circulerende metaboliet GS-331007 die verantwoordelijk is voor meer dan 90% van de geneesmiddelgerelateerde systemische blootstelling wordt gevormd via routes die sequentieel en parallel aan de vorming van de actieve metaboliet verlopen. De moederstof sofosbuvir is verantwoordelijk voor ongeveer 4% van de geneesmiddelgerelateerde systemische blootstelling (zie rubriek 5.2). In klinisch farmacologisch onderzoek werd zowel sofosbuvir als GS-331007 bestudeerd ten behoeve van farmacokinetische analyses.

Sofosbuvir is een substraat van het geneesmiddeltransporteiwit P-gp en het borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein, BCRP*), terwijl GS-331007 dat niet is.

Geneesmiddelen die krachtige P-gp-inductoren zijn in de darm (rifampicine, rifabutine, St. Janskruid, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) kunnen leiden tot een significante daling van de plasmaconcentratie van sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Sovaldi en zijn dus gecontra-indiceerd voor gebruik samen met Sovaldi (zie rubriek 4.3). Geneesmiddelen die matige P-gp-inductoren zijn in de darm (bijv. oxcarbazepine en modafinil) kunnen de plasmaconcentratie van sofosbuvir doen dalen, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Sovaldi. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen wordt niet aanbevolen samen met Sovaldi (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van Sovaldi met geneesmiddelen die P-gp en/of BCRP remmen, kan leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie van sofosbuvir zonder stijging van de plasmaconcentratie van GS-331007; Sovaldi kan daarom gelijktijdig worden toegediend met P-gp- en/of BCRP-remmers. Sofosbuvir en GS-331007 remmen P-gp en BCRP niet; bijgevolg wordt niet verwacht dat de blootstelling aan geneesmiddelen die substraten zijn van deze transporteiwitten zal stijgen.

De intracellulaire metabole activeringsroute van sofosbuvir wordt gemedieerd door hydrolase- en nucleotidfosforyleringsroutes van doorgaans lage affiniteit en hoge capaciteit die waarschijnlijk niet worden beïnvloed door gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen (zie rubriek 5.2).

Patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten

Aangezien de leverfunctie tijdens de behandeling met Sovaldi mogelijk verandert, wordt nauwlettende controle van de waarden van de internationale genormaliseerde ratio (INR) aanbevolen.

Invloed van behandeling gebaseerd op direct werkende antivirale middelen op geneesmiddelen die door de lever gemetaboliseerd worden

De farmacokinetiek van geneesmiddelen die door de lever gemetaboliseerd worden (bijv. immunosuppressiva zoals calcineurineremmers) kan beïnvloed worden door veranderingen in de leverfunctie tijdens behandeling gebaseerd op direct werkende antivirale middelen, in verband met klaring van HCV.

Andere interacties

Informatie over geneesmiddeleninteracties van Sovaldi met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen wordt samengevat in onderstaande tabel 5 (waarbij het 90% betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de verhouding van de kleinste kwadraat geometrische gemiddelden (*geometric least-squares mean, GLSM*) binnen “↔”, boven “↑” of onder “↓” de vooraf bepaalde equivalentiegrenzen viel). De tabel is niet allesomvattend.

Tabel 5: Interacties tussen Sovaldi en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sovaldi
ANALEPTICA		
Modafinil	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Gelijktijdige toediening van Sovaldi met modafinil leidt naar verwachting tot een daling van de concentratie van sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Sovaldi. Een dergelijke gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
ANTIARITMICA		
Amiodaron	Interactie is niet onderzocht.	Alleen gebruiken als geen alternatief beschikbaar is. Als dit geneesmiddel samen met Sovaldi wordt toegediend, wordt nauwlettende controle aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
ANTICOAGULANTIA		
Vitamine K-antagonisten	Interactie niet onderzocht.	Nauwlettende controle van INR wordt aanbevolen voor alle vitamine K-antagonisten. Dit wordt gedaan met het oog op veranderingen van de leverfunctie tijdens de behandeling met Sovaldi.
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine Fenobarbital Fenytoïne	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne, krachtige P-gp-inductoren in de darm (zie rubriek 4.3).
Oxcarbazepine	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Gelijktijdige toediening van Sovaldi met oxcarbazepine leidt naar verwachting tot een daling van de concentratie van sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Sovaldi. Een dergelijke gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine ^f (enkelvoudige dosis van 600 mg)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NB/NVT) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NB/NVT)	Sovaldi is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met rifampicine, een krachtige P-gp-inductor in de darm (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheids-interval) voor AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sovaldi
Rifabutine Rifapentine	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met rifabutine, een krachtige P-gp-inductor in de darm (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van Sovaldi met rifapentine leidt naar verwachting tot een daling van de concentratie van sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Sovaldi. Een dergelijke gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
KRUIDENSUPPLEMENTEN		
St. Janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met St. Janskruid, een krachtige P-gp-inductor in de darm (zie rubriek 4.3).
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HCV: HCV-PROTEASEREMMERS		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV of BOC)	Er zijn geen gegevens beschikbaar over geneesmiddeleninteracties met betrekking tot de gelijktijdige toediening van Sovaldi met boceprevir of telaprevir.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon ^f (Onderhoudstherapie met methadon [30 tot 130 mg/dag])	<p><i>R-methadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-methadon</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NB/NVT)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NB/NVT)</p>	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir of methadon vereist bij gelijktijdig gebruik van sofosbuvir en methadon.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sovaldi
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine ^e (enkelvoudige dosis van 600 mg)	<p><i>Ciclosporine</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NB/NVT)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NB/NVT)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NB/NVT)</p>	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir of ciclosporine vereist bij het starten van gelijktijdige toediening. Daarna kunnen nauwlettende monitoring en mogelijke dosisaanpassing van ciclosporine vereist zijn.
Tacrolimus ^e (enkelvoudige dosis van 5 mg)	<p><i>Tacrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NB/NVT)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NB/NVT)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NB/NVT)</p>	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir of tacrolimus vereist bij het starten van gelijktijdige toediening. Daarna kunnen nauwlettende monitoring en mogelijke dosisaanpassing van tacrolimus vereist zijn.
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: REVERSE TRANSCRIPTASEREMMERS		
Efavirenz ^f (600 mg eenmaal daags) ^d	<p><i>Efavirenz</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>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NB/NVT)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NB/NVT)</p>	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir of efavirenz vereist bij gelijktijdig gebruik van sofosbuvir en efavirenz.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sovaldi
Emtricitabine ^f (200 mg eenmaal daags) ^d	<p><i>Emtricitabine</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>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NB/NVT)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NB/NVT)</p>	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir of emtricitabine vereist bij gelijktijdig gebruik van sofosbuvir en emtricitabine.
Tenofovirdisoproxil ^f (245 mg eenmaal daags) ^d	<p><i>Tenofovir</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>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NB/NVT)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NB/NVT)</p>	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir of tenofovirdisoproxil vereist bij gelijktijdig gebruik van sofosbuvir en tenofovirdisoproxil.
Rilpivirine ^f (25 mg eenmaal daags)	<p><i>Rilpivirine</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>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NB/NVT)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NB/NVT)</p>	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir of rilpivirine vereist bij gelijktijdig gebruik van sofosbuvir en rilpivirine.
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: HIV-PROTEASEREMMERS		
Darunavir met ritonavir als booster ^f (800/100 mg eenmaal daags)	<p><i>Darunavir</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>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NB/NVT)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NB/NVT)</p>	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir of darunavir (met ritonavir als booster) vereist bij gelijktijdig gebruik van sofosbuvir en darunavir.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Sovaldi
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: INTEGRASEREMMERS		
Raltegravir ^f (400 mg tweemaal daags)	<i>Raltegravir</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>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C _{min} (NB/NVT) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C _{min} (NB/NVT)	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir of raltegravir vereist bij gelijktijdig gebruik van sofosbuvir en raltegravir.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norgestimaat/ ethinyloestradiol	<i>Norgestromine</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C _{min} (NB/NVT) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C _{min} (NB/NVT) <i>Ethinyloestradiol</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C _{min} (NB/NVT)	Er is geen dosisaanpassing van norgestimaat/ethinyloestradiol vereist bij gelijktijdig gebruik van sofosbuvir en norgestimaat/ethinyloestradiol.

NB/NVT = niet beschikbaar/niet van toepassing

a. Gemiddelde verhouding (90% BI) van de farmacokinetiek van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel met/zonder sofosbuvir en gemiddelde verhouding van de farmacokinetiek van sofosbuvir en GS-331007 met/zonder het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Geen effect = 1,00

b. Alle onderzoeken naar interacties uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers

c. Vergelijking gebaseerd op een historische controle

d. Toegediend in de vorm van Atripla

e. Bio-equivalentiegrens 80%-125%

f. Equivalentiegrens 70%-143%

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Bij gebruik van Sovaldi in combinatie met ribavirine of peginterferon alfa/ribavirine moet uiterste voorzichtigheid worden betracht om een zwangerschap te vermijden bij vrouwelijke patiënten en bij vrouwelijke partners van mannelijke patiënten. Significante teratogene en/of embryocide effecten zijn aangetoond bij alle diersoorten die aan ribavirine werden blootgesteld (zie rubriek 4.4). Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners moeten een effectieve vorm van anticonceptie toepassen tijdens de behandeling en gedurende een periode na beëindiging van de behandeling, zoals wordt aanbevolen in de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijkomende informatie.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van sofosbuvir bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Er zijn bij ratten en konijnen met de hoogste geteste doses geen effecten waargenomen op de foetale ontwikkeling. Het was echter niet mogelijk om de bij ratten bereikte blootstellingsmarges voor sofosbuvir in verhouding tot de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis precies te schatten (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Sovaldi te vermijden tijdens de zwangerschap.

Indien echter ribavirine gelijktijdig met sofosbuvir wordt toegediend, zijn de contra-indicaties met betrekking tot het gebruik van ribavirine tijdens de zwangerschap van toepassing (zie ook de Samenvatting van de productkenmerken voor ribavirine).

Borstvoeding

Het is niet bekend of sofosbuvir en zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom mag Sovaldi niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Sovaldi op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sovaldi heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen ingelicht te worden over het feit dat er melding is gemaakt van vermoeidheid en concentratiestoornis, duizeligheid en wazig zien tijdens behandeling met sofosbuvir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel voor volwassenen

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op gepoolde gegevens van vijf klinische fase 3-onderzoeken (zowel gecontroleerde als niet-gecontroleerde).

Sovaldi is onderzocht in combinatie met ribavirine, met of zonder peginterferon alfa. In deze context zijn er geen specifieke geneesmiddelbijwerkingen van sofosbuvir vastgesteld. De meest voorkomende geneesmiddelbijwerkingen die optraden bij patiënten die sofosbuvir en ribavirine, of sofosbuvir, ribavirine en peginterferon alfa kregen, waren vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en slapeloosheid.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende geneesmiddelbijwerkingen zijn vastgesteld met sofosbuvir in combinatie met ribavirine of in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine (tabel 6). De bijwerkingen worden hierna genoemd per lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt

gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 6: Geneesmiddelbijwerkingen die zijn vastgesteld met sofosbuvir in combinatie met ribavirine of peginterferon alfa en ribavirine

Frequentie	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen:</i>		
Vaak	nasofaryngitis	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak	verlaagd hemoglobine	anemie, neutropenie, verlaagde lymfocytentelling, verlaagde trombocytentelling
Vaak	anemie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>		
Zeer vaak		verminderde eetlust
Vaak		gewichtsverlies
<i>Psychische stoornissen:</i>		
Zeer vaak	slapeloosheid	slapeloosheid
Vaak	depressie	depressie, angst, agitatie
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak	hoofdpijn	duizeligheid, hoofdpijn
Vaak	concentratiestoornis	migraine, geheugenstoornis, concentratiestoornis
<i>Oogaandoeningen:</i>		
Vaak		wazig zien
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i>		
Zeer vaak		dyspneu, hoesten
Vaak	dyspneu, inspanningsdyspneu, hoesten	inspanningsdyspneu
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak	misselijkheid	diarree, misselijkheid, braken
Vaak	abdominale klachten, obstipatie, dyspepsie	obstipatie, droge mond, gastro-oesofageale reflux
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>		
Zeer vaak	verhoogd bilirubine in het bloed	verhoogd bilirubine in het bloed
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>		
Zeer vaak		huiduitslag, jeuk
Vaak	alopecia, droge huid, jeuk	haaruitval, droge huid
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:</i>		
Zeer vaak		artralgie, myalgie
Vaak	artralgie, rugpijn, spierspasmen, myalgie	rugpijn, spierspasmen
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>		
Zeer vaak	vermoeidheid, prikkelbaarheid	koude rillingen, vermoeidheid, influenza-achtige ziekte, prikkelbaarheid, pijn, pyrexie
Vaak	pyrexie, asthenie	pijn op de borst, asthenie

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hartritmestoornissen

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Andere speciale populatie(s)

Gelijktijdige infectie met HIV/HCV

Het veiligheidsprofiel van sofosbuvir en ribavirine bij volwassen patiënten met een gelijktijdige infectie met HCV/HIV was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen bij patiënten met

alleen een HCV-infectie die werden behandeld met sofosbuvir en ribavirine in klinische fase 3-onderzoeken (zie rubriek 5.1).

Patiënten die wachten op een levertransplantatie

Het veiligheidsprofiel van sofosbuvir en ribavirine bij volwassen patiënten met een HCV-infectie voordat ze een levertransplantatie ondergingen, was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen bij patiënten die werden behandeld met sofosbuvir en ribavirine in klinische fase 3-onderzoeken (zie rubriek 5.1).

Patiënten die een levertransplantaat hebben gekregen

Het veiligheidsprofiel van sofosbuvir en ribavirine bij volwassen patiënten met chronische hepatitis C die een levertransplantaat hebben gekregen, was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen bij patiënten die werden behandeld met sofosbuvir en ribavirine in klinische fase 3-onderzoeken (zie rubriek 5.1). In onderzoek 0126 kwamen dalingen van de hemoglobinespiegel tijdens de behandeling zeer vaak voor, waarbij 32,5% (13/40 patiënten) een afname van de hemoglobinespiegel tot < 10 g/dl had en 1 van deze patiënten ook een afname tot < 8,5 g/dl had. Acht patiënten (20%) kregen epoëtine en/of een bloedproduct. Bij 5 patiënten (12,5%) werd de behandeling met de onderzoeksgeneesmiddelen gestaakt, aangepast of onderbroken vanwege bijwerkingen.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Sovaldi bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar zijn gebaseerd op gegevens van 50 patiënten die werden behandeld met Sovaldi en ribavirine gedurende 12 weken (patiënten met genotype 2) en 24 weken (patiënten met genotype 3) in een klinisch open-label fase 2-onderzoek. De bijwerkingen die werden waargenomen kwamen overeen met de bijwerkingen die werden waargenomen bij klinische onderzoeken met Sovaldi plus ribavirine bij volwassenen (zie tabel 6).

Huidaandoeningen

Frequentie niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De hoogste gedocumenteerde dosis sofosbuvir was een enkelvoudige supratherapeutische dosis van 1.200 mg sofosbuvir, toegediend aan 59 gezonde proefpersonen. In dat onderzoek werden er geen ongunstige effecten waargenomen bij dit dosisniveau; de bijwerkingen waren in frequentie en ernst vergelijkbaar met de bijwerkingen gemeld in de behandelingsgroep met placebo en met 400 mg sofosbuvir. De effecten van hogere doses zijn niet bekend.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor overdosering met Sovaldi. Als overdosering optreedt, moet de patiënt worden gevolgd voor verschijnselen van toxiciteit. Behandeling van overdosering met Sovaldi bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van vitale functies alsook observatie van de klinische status van de patiënt. Hemodialyse kan op doeltreffende wijze de belangrijkste circulerende metaboliet GS-331007 verwijderen (extractieverhouding 53%). Een hemodialysesessie van 4 uur verwijderde 18% van de toegediende dosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkend antiviraal middel; ATC-code: J05AP08

Werkingsmechanisme

Sofosbuvir is een pan-geotypische remmer van het RNA-afhankelijke RNA-polymerase van HCV NS5B, dat van essentieel belang is voor virale replicatie. Sofosbuvir is een nucleotide prodrug die na intracellulaire metabolisatie tot het farmacologisch actieve uridineanalogon-trifosfaat (GS-461203) door het NS5B-polymerase ingebouwd wordt in HCV RNA en tot ketenterminatie leidt. In een biochemische test remde GS-461203 de polymeraseactiviteit van het recombinante NS5B van HCV genotype 1b, 2a, 3a en 4a met een 50% remmende concentratie (IC_{50} -waarde) variërend van 0,7 tot 2,6 μM . GS-461203 (de actieve metaboliet van sofosbuvir) remt humane DNA- en RNA-polymerasen noch mitochondriaal RNA-polymerase.

Antivirale werking

In HCV-replicontests bedroegen de waarden voor de effectieve concentraties (EC_{50}) van sofosbuvir tegen replicons met volledige lengte van genotype 1a, 1b, 2a, 3a en 4a respectievelijk 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 en 0,04 μM , en bedroegen de EC_{50} -waarden van sofosbuvir tegen chimere 1b-replicons die voor NS5B van genotype 2b, 5a of 6a codeerden, 0,014 tot 0,015 μM . De gemiddelde $EC_{50} \pm SD$ van sofosbuvir tegen chimere replicons die voor NS5B-sequenties uit klinische isolaten codeerden, bedroeg $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$ voor genotype 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$ voor genotype 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ voor genotype 2 ($n = 15$) en $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ voor genotype 3a ($n = 106$). In deze tests was de antivirale *in-vitro*-werking van sofosbuvir tegen de minder vaak voorkomende genotypen 4, 5 en 6 vergelijkbaar met die waargenomen voor genotypen 1, 2 en 3.

De aanwezigheid van 40% humaan serum had geen effect op de anti-HCV-activiteit van sofosbuvir.

Resistentie

In celkweken

In celkweken zijn HCV-replicons met verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir geselecteerd voor diverse genotypes, waaronder 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a en 6a. Verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir ging bij alle onderzochte replicongenotypes gepaard met de primaire NS5B-substitutie S282T. Plaatsgerichte mutagenese van de S282T-substitutie in replicons van 8 genotypes leidde tot een 2- tot 18-voudig verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir en tot een daling van de virale replicatiecapaciteit met 89% tot 99% vergeleken met het overeenkomstige wildtype. In biochemische assays vertoonde recombinant NS5B-polymerase van genotype 1b, 2a, 3a en 4a met expressie van de S282T-substitutie een verminderde gevoeligheid voor GS-461203 vergeleken met de overeenkomstige wildtypes.

In klinisch onderzoek - volwassenen

In een gepoolde analyse van 991 patiënten die sofosbuvir in fase 3-onderzoeken kregen, kwamen 226 patiënten in aanmerking voor analyse van de resistentie als gevolg van virologisch falen of vroegtijdig stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel en een HCV RNA-concentratie $> 1.000 \text{ IE/ml}$. Voor 225 van de 226 patiënten waren na aanvang NS5B-sequenties beschikbaar, waarbij voor 221 van deze patiënten *deep-sequencing*-gegevens (assay *cut-off* van 1%) ter beschikking stonden. Bij geen enkele van deze patiënten werd de met resistentie tegen sofosbuvir geassocieerde substitutie S282T door middel van *deep-sequencing* of populatie-*sequencing* gevonden. De S282T-substitutie in NS5B werd gevonden bij één enkele patiënt die Sovaldi als monotherapie kreeg in een fase 2-onderzoek. Deze patiënt had bij aanvang $< 1\%$ HCV S282T, 4 weken na de behandeling trad de S282T-substitutie op ($> 99\%$), wat leidde tot een 13,5-voudige verandering in de EC_{50} voor sofosbuvir en een verminderde virale replicatiecapaciteit. De S282T-substitutie veranderde in de loop van de volgende

8 weken terug naar wildtype en was 12 weken na de behandeling niet meer detecteerbaar door middel van *deep-sequencing*.

Twee NS5B-substituties, L159F en V321A, werden gevonden in na de behandeling verkregen monsters van meerdere recidiverende patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 3 in klinische fase 3-onderzoeken. Er werd bij deze substituties geen verandering van de fenotypische gevoeligheid voor sofosbuvir of ribavirine in de isolaten van de patiënten gevonden. Daarnaast werden tijdens de behandeling door middel van *deep-sequencing* S282R- en L320F-substituties gevonden bij een pre-transplantatiepatiënt met een partiële respons op de behandeling. De klinische betekenis van deze bevindingen is niet bekend.

Effect van HCV-polymorfismen bij aanvang op het resultaat van de behandeling

Volwassen populatie

Voor 1.292 patiënten uit fase 3-onderzoeken werden bij aanvang door middel van populatie-*sequencing* NS5B-sequenties verkregen. Bij geen enkele patiënt van wie een sequentie bij aanvang beschikbaar was, werd de S282T-substitutie gevonden. In een analyse van het effect van polymorfismen bij aanvang op het behandelingsresultaat werd geen statistisch significant verband waargenomen tussen de aanwezigheid van HCV NS5B-varianten bij aanvang en het resultaat van de behandeling.

Pediatrische patiënten

Uitgangswaarden van NS5B-sequenties werden voor 47 patiënten verkregen bij het fase 2-onderzoek. Van hen bleek één patiënt een NS5B RAV-substitutie (F289L) te hebben. Deze patiënt bereikte SVR12.

Kruisresistentie

HCV-replicons met expressie van de met resistentie tegen sofosbuvir geassocieerde substitutie S282T waren volledig gevoelig voor andere klassen van anti-HCV-middelen. Sofosbuvir behield zijn werking tegen de NS5B-substituties L159F en L320F geassocieerd met resistentie tegen andere nucleosideremmers. Sofosbuvir was volledig werkzaam tegen substituties geassocieerd met resistentie tegen andere direct werkende antivirale middelen met verschillende werkingsmechanismen, zoals NS5B-niet-nucleosideremmers, NS3-proteaseremmers en NS5A-remmers.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van sofosbuvir werd geëvalueerd in vijf fase 3-onderzoeken bij in totaal 1.568 volwassen patiënten met chronische hepatitis C genotype 1 tot en met 6. Eén onderzoek werd uitgevoerd bij nog niet eerder behandelde patiënten met chronische hepatitis C genotype 1, 4, 5 of 6 in combinatie met peginterferon alfa 2a en ribavirine. De andere vier onderzoeken werden uitgevoerd bij patiënten met chronische hepatitis C genotype 2 of 3 in combinatie met ribavirine, waaronder één bij nog niet eerder behandelde patiënten, één bij patiënten die intolerant waren of niet in aanmerking kwamen voor interferon of niet bereidwillig waren tot gebruik van interferon, één bij patiënten die eerder werden behandeld met een interferongebaseerd regime en één bij alle patiënten ongeacht eerdere behandelgeschiedenis of mogelijkheid om behandeling met interferon te krijgen. Patiënten in deze onderzoeken hadden een gecompenseerde leverziekte, waaronder cirrose. Sofosbuvir werd toegediend in een dosering van 400 mg eenmaal daags. De dosis ribavirine bedroeg afhankelijk van het gewicht 1.000-1.200 mg daags en werd verdeeld over twee afzonderlijke doses, en de dosis peginterferon alfa 2a, indien van toepassing, was 180 µg per week. Voor elk onderzoek was de behandelingsduur vastgesteld, onafhankelijk van de HCV RNA-spiegels van de patiënten (geen responsgestuurde algoritme).

De waarden van het plasma HCV RNA werden tijdens de klinische onderzoeken gemeten aan de hand van de COBAS TaqMan HCV-assay (versie 2.0), voor gebruik met het High Pure System. De assay had een *lower limit of quantification* (LLOQ) van 25 IE/ml. *Sustained virologic response* (SVR) was het primaire eindpunt voor bepaling van het HCV-genezingspercentage voor alle onderzoeken, dat

werd gedefinieerd als HCV RNA minder dan LLOQ 12 weken na beëindiging van de behandeling (SVR12).

Klinische onderzoeken bij patiënten met chronische hepatitis C genotype 1, 4, 5 en 6

Nog niet eerder behandelde volwassen patiënten - NEUTRINO (onderzoek 110)

NEUTRINO was een open-label onderzoek met één groep ter evaluatie van een 12 weken durende behandeling met sofosbuvir in combinatie met peginterferon alfa 2a en ribavirine bij nog niet eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1, 4, 5 of 6.

De behandelde patiënten (n = 327) hadden een mediane leeftijd van 54 jaar (spreiding: 19 tot 70); 64% van de patiënten was mannelijk; 79% was blank; 17% was zwart; 14% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; de gemiddelde *body mass index* was 29 kg/m² (spreiding: 18 tot 56 kg/m²); 78% had een uitgangswaarde voor HCV RNA van meer dan 6 log₁₀ IE/ml; 17% had cirrose; 89% had HCV genotype 1 en 11% had HCV genotype 4, 5 of 6. Tabel 7 geeft de responspercentages voor de behandelingsgroep van sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirine weer.

Tabel 7: Responspercentages in het onderzoek NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 weken (n = 327)
SVR12 totaal	91% (296/327)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12	
Virologisch falen tijdens behandeling	0/327
Recidief ^a	9% (28/326)
Overige ^b	1% (3/327)

a. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

b. Overige omvat patiënten die geen SVR12 bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

Responspercentages voor geselecteerde subgroepen worden in tabel 8 weergegeven.

Tabel 8: SVR12-percentages voor geselecteerde subgroepen in NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 weken (n = 327)
Genotype	
Genotype 1	90% (262/292)
Genotype 4, 5 of 6	97% (34/35)
Cirrose	
Nee	93% (253/273)
Ja	80% (43/54)
Ras	
Zwart	87% (47/54)
Niet zwart	91% (249/273)

SVR12-percentages waren vergelijkbaar hoog bij patiënten met IL28B C/C allel (94/95 [99%]) en non-C/C (C/T of T/T) allel ([202/232 [87%]) bij aanvang.

27/28 patiënten met HCV genotype 4 bereikten SVR12. Eén persoon geïnfecteerd met HCV genotype 5 en alle 6 patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 6 in dit onderzoek bereikten SVR12.

Klinische onderzoeken bij patiënten met chronische hepatitis C genotype 2 en 3

Nog niet eerder behandelde volwassenen - FISSION (onderzoek 1231)

FISSION was een gerandomiseerd, open-label, actief-gecontroleerd onderzoek ter evaluatie van een 12 weken durende behandeling met sofosbuvir en ribavirine ten opzichte van een 24 weken durende behandeling met peginterferon alfa 2a en ribavirine bij nog niet eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 2 of 3. De doses ribavirine gebruikt in de groepen met sofosbuvir + ribavirine en met peginterferon alfa 2a + ribavirine bedroegen respectievelijk afhankelijk van het gewicht 1.000-1.200 mg/dag en onafhankelijk van het gewicht 800 mg/dag. Patiënten werden

gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 en gestratificeerd naar cirrose (aanwezig *versus* afwezig), HCV-genotype (2 *versus* 3) en uitgangswaarde voor HCV RNA ($< 6 \log_{10}$ IE/ml *versus* $\geq 6 \log_{10}$ IE/ml). Patiënten met HCV genotype 2 of 3 werden gerekruteerd in een verhouding van ongeveer 1:3.

De behandelde patiënten (n = 499) hadden een mediane leeftijd van 50 jaar (spreiding: 19 tot 77); 66% van de patiënten was mannelijk; 87% was blank; 3% was zwart; 14% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; de gemiddelde *body mass index* was 28 kg/m² (spreiding: 17 tot 52 kg/m²); 57% had een uitgangswaarde voor HCV RNA van meer dan 6 log₁₀ IE/ml; 20% had cirrose; 72% had HCV genotype 3. Tabel 9 geeft de responspercentages voor de behandelingsgroepen van sofosbuvir + ribavirine en peginterferon alfa + ribavirine weer.

Tabel 9: Responspercentages in het onderzoek FISSION

	SOF+RBV 12 weken (n = 256)^a	PEG+RBV 24 weken (n = 243)
SVR12 totaal	67% (171/256)	67% (162/243)
Genotype 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genotype 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12		
Virologisch falen tijdens behandeling	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Recidief ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Overige ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. De werkzaamheidsanalyse omvat 3 patiënten geïnfecteerd met recombinant HCV genotype 2/1.

b. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

c. Overige omvat patiënten die geen SVR12 bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

Het verschil in de totale SVR12-percentages tussen de behandelingsgroepen met sofosbuvir + ribavirine en peginterferon alfa + ribavirine bedroeg 0,3% (95% betrouwbaarheidsinterval: -7,5% tot 8,0%); het onderzoek voldeed aan het vooraf gedefinieerd criterium voor niet-inferioriteit.

De responspercentages voor patiënten met cirrose bij aanvang worden weergegeven naar HCV-genotype in tabel 10.

Tabel 10: SVR12-percentages naar cirrose en genotype in het onderzoek FISSION

	Genotype 2		Genotype 3	
	SOF+RBV 12 weken (n = 73)^a	PEG+RBV 24 weken (n = 67)	SOF+RBV 12 weken (n = 183)	PEG+RBV 24 weken (n = 176)
Cirrose				
Nee	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Ja	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. De werkzaamheidsanalyse omvat 3 patiënten geïnfecteerd met recombinant HCV genotype 2/1.

Volwassenen die intolerant zijn of niet in aanmerking komen voor interferon of niet bereidwillig zijn tot gebruik van interferon - POSITRON (onderzoek 107)

POSITRON was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van een 12 weken durende behandeling met sofosbuvir en ribavirine (n = 207) ten opzichte van placebo (n = 71) bij patiënten die intolerant zijn of niet in aanmerking komen voor interferon of niet bereidwillig zijn tot gebruik van interferon. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 3:1 en gestratificeerd naar cirrose (aanwezig *versus* afwezig).

De behandelde patiënten (n = 278) hadden een mediane leeftijd van 54 jaar (spreiding: 21 tot 75); 54% van de patiënten was mannelijk; 91% was blank; 5% was zwart; 11% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; de gemiddelde *body mass index* was 28 kg/m² (spreiding: 18 tot 53 kg/m²); 70% had een uitgangswaarde voor HCV RNA van meer dan 6 log₁₀ IE/ml; 16% had cirrose; 49% had HCV genotype 3. Het percentage patiënten dat intolerant was of niet in aanmerking kwam voor interferon of niet bereidwillig was tot gebruik van interferon, bedroeg respectievelijk 9%,

44% en 47%. De meeste patiënten waren vooraf niet behandeld voor HCV (81,3%). Tabel 11 geeft de responspercentages voor de behandelingsgroepen met sofosbuvir + ribavirine en placebo weer.

Tabel 11: Responspercentages in het onderzoek POSITRON

	SOF+RBV 12 weken (n = 207)	Placebo 12 weken (n = 71)
SVR12 totaal	78% (161/207)	0/71
Genotype 2	93% (101/109)	0/34
Genotype 3	61% (60/98)	0/37
Resultaat voor patiënten zonder SVR12		
Virologisch falen tijdens behandeling	0/207	97% (69/71)
Recidief ^a	20% (42/205)	0/0
Overige ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

b. Overige omvat patiënten die geen SVR12 bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

Het SVR12-percentages in de behandelingsgroep met sofosbuvir + ribavirine was statistisch significant ten opzichte van dat voor placebo ($p < 0,001$).

Tabel 12 geeft de subgroepanalyse weer naar genotype voor cirrose en interferonclassificatie.

Tabel 12: SVR12-percentages voor geselecteerde subgroepen naar genotype in POSITRON

	SOF+RBV 12 weken	
	Genotype 2 (n = 109)	Genotype 3 (n = 98)
Cirrose		
Nee	92% (85/92)	68% (57/84)
Ja	94% (16/17)	21% (3/14)
Interferonclassificatie		
Komt niet in aanmerking	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolerant	100% (9/9)	50% (4/8)
Niet bereidwillig	95% (56/59)	53% (23/43)

Eerder behandelde volwassenen - FUSION (onderzoek 108)

FUSION was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek ter evaluatie van een 12 of 16 weken durende behandeling met sofosbuvir en ribavirine bij patiënten die geen SVR bereikten met voorafgaande interferongebaseerde behandeling (patiënten met recidief en non-responders). De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 en gestratificeerd naar cirrose (aanwezig *versus* afwezig) en HCV genotype (2 *versus* 3).

De behandelde patiënten ($n = 201$) hadden een mediane leeftijd van 56 jaar (spreiding: 24 tot 70); 70% van de patiënten was mannelijk; 87% was blank; 3% was zwart; 9% was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; de gemiddelde *body mass index* was 29 kg/m^2 (spreiding: 19 tot 44 kg/m^2); 73% had een uitgangswaarde voor HCV RNA van meer dan $6 \log_{10} \text{ IE/ml}$; 34% had cirrose; 63% had HCV genotype 3; 75% waren patiënten met een eerder recidief. Tabel 13 geeft de responspercentages voor de behandelingsgroepen met sofosbuvir + ribavirine gedurende 12 weken en 16 weken weer.

Tabel 13: Responspercentages in het onderzoek FUSION

	SOF+RBV 12 weken (n = 103)^a	SOF+RBV 16 weken (n = 98)^a
SVR12 totaal	50% (51/103)	71% (70/98)
Genotype 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genotype 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12		

Virologisch falen tijdens behandeling	0/103	0/98
Recidief ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Overige ^c	3% (3/103)	0/98

a. De werkzaamheidsanalyse omvat 6 patiënten met recombinant HCV genotype 2/1.

b. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

c. Overige omvat patiënten die geen SVR12 bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

Tabel 14 geeft de subgroepanalyse weer naar genotype voor cirrose en respons op een eerdere behandeling van HCV.

Tabel 14: SVR12-percentages voor geselecteerde subgroepen naar genotype in onderzoek FUSION

	Genotype 2		Genotype 3	
	SOF+RBV 12 weken (n = 39)	SOF+RBV 16 weken (n = 35)	SOF+RBV 12 weken (n = 64)	SOF+RBV 16 weken (n = 63)
Cirrose				
Nee	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Ja	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Respons op eerdere behandeling van HCV				
Patiënt met recidief	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Non-responder	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Nog niet eerder behandelde en eerder behandelde volwassenen - VALENCE (onderzoek 133)

VALENCE was een fase 3-onderzoek waarin sofosbuvir werd geëvalueerd in combinatie met afhankelijk van het gewicht gedoseerde ribavirine voor de behandeling van infectie met HCV genotype 2 of 3 bij niet eerder behandelde patiënten of patiënten die geen SVR bereikten met voorafgaande interferengebaseerde behandeling, onder wie patiënten met gecompenseerde cirrose. Het onderzoek was opgezet als een directe vergelijking van sofosbuvir en ribavirine *versus* placebo gedurende 12 weken. Op basis van eerste gegevens werd het onderzoek echter gedeblind. Daaropvolgend ontvingen alle patiënten met HCV genotype 2 behandeling met sofosbuvir en ribavirine gedurende 12 weken, terwijl de behandeling van patiënten met HCV genotype 3 werd verlengd tot 24 weken. Elf patiënten met HCV genotype 3 hadden ten tijde van de wijziging de 12 weken durende behandeling met sofosbuvir en ribavirine al voltooid.

De behandelde patiënten (n = 419) hadden een mediane leeftijd van 51 jaar (spreiding: 19 tot 74); 60% van de patiënten was mannelijk; de mediane *body mass index* was 25 kg/m² (spreiding: 17 tot 44 kg/m²); de gemiddelde uitgangswaarde voor HCV RNA was 6,4 log₁₀ IE/ml; 21% had cirrose; 78% had HCV genotype 3; 65% waren patiënten met een eerder recidief. Tabel 15 geeft de responspercentages voor de behandelingsgroepen met sofosbuvir + ribavirine gedurende 12 weken en 24 weken weer.

De patiënten die placebo kregen, zijn niet in de tabellen opgenomen, omdat geen van deze patiënten SVR12 bereikte.

Tabel 15: Responspercentages in het onderzoek VALENCE

	Genotype 2 SOF+RBV 12 weken (n = 73)	Genotype 3 SOF+RBV 12 weken (n = 11)	Genotype 3 SOF+RBV 24 weken (n = 250)
SVR12 totaal	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12			
Virologisch falen tijdens behandeling	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recidief ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Overige ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

b. Overige omvat patiënten die geen SVR12 bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

Tabel 16 geeft de subgroepanalyse weer naar genotype voor cirrose en blootstelling aan een eerdere behandeling van HCV.

Tabel 16: SVR12-percentages voor geselecteerde subgroepen naar genotype in onderzoek VALENCE

	Genotype 2 SOF+RBV 12 weken (n = 73)	Genotype 3 SOF+RBV 24 weken (n = 250)
Nog niet eerder behandeld	97% (31/32)	93% (98/105)
Niet-cirrotisch	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirrotisch	100% (2/2)	92% (12/13)
Eerder behandeld	90% (37/41)	77% (112/145)
Niet-cirrotisch	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirrotisch	88% (7/8)	60% (27/45)

Concordantie tussen SVR12 en SVR24

De concordantie tussen SVR12 en SVR24 (SVR 24 weken na beëindiging van de behandeling) na behandeling met sofosbuvir in combinatie met ribavirine of ribavirine plus gepegyleerd interferon toont een positieve voorspellende waarde aan van 99% en een negatieve voorspellende waarde van 99%.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij speciale populaties

Volwassen patiënten met een gelijktijdige infectie met HCV/HIV - PHOTON-1 (onderzoek 123)

Sofosbuvir werd bestudeerd in een klinisch open-label onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een 12 of 24 weken durende behandeling met sofosbuvir en ribavirine bij patiënten die een gelijktijdige infectie hadden met chronische hepatitis C genotype 1, 2 of 3 en HIV-1. Patiënten met HCV genotype 2 en 3 waren wel of niet eerder behandeld, terwijl patiënten met genotype 1 nog niet eerder behandeld waren. De duur van de behandeling was 12 weken voor nog niet eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 2 of 3 en 24 weken voor eerder behandelde patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 3 en voor patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1. De patiënten kregen 400 mg sofosbuvir en ribavirine afhankelijk van het gewicht (1.000 mg voor patiënten die < 75 kg wegen of 1.200 mg voor patiënten die ≥ 75 kg wegen). De patiënten volgden ofwel geen antiretrovirale therapie met een CD4+-celtelling > 500 cellen/mm³ of hadden virologisch onderdrukt HIV-1 met een CD4+-celtelling > 200 cellen/mm³. 95% van de patiënten kreeg antiretrovirale behandeling op het moment dat ze in het onderzoek werden opgenomen. De voorlopige SVR12-gegevens zijn beschikbaar voor 210 patiënten.

Tabel 17 geeft de responspercentages weer naar genotype en blootstelling aan een eerdere behandeling van HCV.

Tabel 17: Responspercentages in het onderzoek PHOTON-1

	Genotype 2/3 nog niet eerder behandeld SOF+RBV 12 weken (n = 68)	Genotype 2/3 eerder behandeld SOF+RBV 24 weken (n = 28)	Genotype 1 nog niet eerder behandeld SOF+RBV 24 weken (n = 114)
SVR12 totaal	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Resultaat voor patiënten zonder SVR12			
Virologisch falen tijdens behandeling	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recidief ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Overige ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.

b. Overige omvat patiënten die geen SVR12 bereikten en niet voldeden aan de criteria voor virologisch falen (bijv. *lost to follow-up*).

Tabel 18 geeft de subgroepanalyse weer naar genotype voor cirrose.

Tabel 18: SVR12-percentages voor geselecteerde subgroepen naar genotype in onderzoek PHOTON-1

	HCV genotype 2		HCV genotype 3	
	SOF+RBV 12 weken NEB (n = 26)	SOF+RBV 24 weken EB (n = 15)	SOF+RBV 12 weken NEB (n = 42)	SOF+RBV 24 weken EB (n = 13)
Totaal	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Geen cirrose	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Cirrose	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

NEB = nog niet eerder behandeld; EB = eerder behandeld.

Volwassen patiënten die wachten op een levertransplantatie - Onderzoek 2025

Sofosbuvir werd bestudeerd bij patiënten met een HCV-infectie voordat ze een levertransplantatie ondergingen, in een klinisch open-label onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van sofosbuvir en ribavirine die voorafgaand aan de transplantatie werden toegediend ter preventie van herinfectie met HCV na de transplantatie. Het primaire eindpunt van het onderzoek was virologische respons na de transplantatie (*post-transplant virologic response, pTVR*; HCV RNA < LLOQ 12 weken na de transplantatie). Patiënten met HCV-infectie, ongeacht het genotype, met hepatocellulair carcinoom (HCC) en die voldeden aan de MILAN-criteria, kregen dagelijks 400 mg sofosbuvir en 1.000-1.200 mg ribavirine gedurende maximaal 24 weken, wat vervolgens gewijzigd werd in 48 weken, of tot het moment van de levertransplantatie, al naar gelang wat het eerst van toepassing was. Er werd een tussentijdse analyse uitgevoerd met 61 patiënten die sofosbuvir en ribavirine kregen; de meeste patiënten hadden HCV genotype 1, 44 patiënten hadden CPT-klasse A en 17 patiënten hadden CPT-klasse B. Van deze 61 patiënten ondergingen 44 patiënten een levertransplantatie na een maximaal 48 wekend durende behandeling met sofosbuvir en ribavirine; 41 hadden HCV RNA < LLOQ op het moment van de transplantatie. De virologische responspercentages van de 41 patiënten die een transplantatie ondergingen met HCV RNA < LLOQ worden beschreven in tabel 19. De duur van de virussuppressie voorafgaand aan de transplantatie was de beste voorspellende factor voor pTVR bij patiënten bij wie de HCV RNA < LLOQ was op het moment van de transplantatie.

Tabel 19: Virologische respons na transplantatie bij patiënten met HCV RNA < LLOQ op het moment van de levertransplantatie

	Week 12 na transplantatie (pTVR) ^b
Virologische respons bij evalueerbare patiënten ^a	23/37 (62%)

a. Evalueerbare patiënten worden gedefinieerd als die patiënten die het gespecificeerde tijdstip op het moment van de tussentijdse analyse hebben bereikt.

b. pTVR: virologische respons na transplantatie (HCV RNA < LLOQ 12 weken na de procedure).

Bij patiënten die de behandeling na 24 weken volgens het protocol stakten, was het recidiefpercentage 11/15.

Volwassen patiënten die een levertransplantaat hebben gekregen - Onderzoek 0126

Sofosbuvir werd bestudeerd in een klinisch open-label onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een 24 weken durende behandeling met sofosbuvir en ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C die een levertransplantaat hebben gekregen. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname waren ≥ 18 jaar oud en hadden 6 tot 150 maanden vóór de screening een levertransplantatie ondergaan. Patiënten hadden bij de screening HCV RNA $\geq 10^4$ IE/ml en gedocumenteerd bewijs van chronische HCV-infectie vóór de transplantatie. De aanvangsdosis ribavirine was 400 mg, toegediend in een verdeelde dagelijkse dosis. Als patiënten een hemoglobinespiegel ≥ 12 g/dl handhaafden, werd de dosis ribavirine in week 2, 4, en dan maximaal eenmaal per 4 weken verhoogd totdat de juiste dosis afhankelijk van het gewicht werd bereikt (1.000 mg dagelijks voor patiënten < 75 kg, 1.200 mg dagelijks voor patiënten ≥ 75 kg). De mediane ribavirinedosis was 600 mg-800 mg dagelijks in week 4-24.

Veertig patiënten (33 met HCV genotype 1-infectie, 6 met HCV genotype 3-infectie en 1 met HCV genotype 4-infectie) werden in het onderzoek opgenomen. Bij 35 van deze patiënten had een eerdere interferonbaseerde behandeling gefaald en 16 patiënten hadden cirrose. 28 van de 40 (70%) patiënten bereikten SVR12: 22/33 (73%) met HCV genotype 1-infectie, 6/6 (100%) met HCV genotype 3-infectie en 0/1 (0%) met HCV genotype 4-infectie. Alle patiënten die SVR12 bereikten, bereikten SVR24 en SVR48.

Overzicht van de resultaten naar therapeutisch regime en behandelingsduur, een vergelijking van meerdere onderzoeken

De volgende tabellen (tabel 20 tot en met tabel 23) presenteren gegevens van fase 2- en fase 3-onderzoeken met betrekking tot de dosering, als hulpmiddel voor artsen om het beste regime voor individuele patiënten vast te stellen.

Tabel 20: Resultaten naar therapeutisch regime en behandelingsduur, een vergelijking van meerdere onderzoeken bij infectie met HCV genotype 1

Patiëntenpopulatie (Onderzoeksnummer/-naam)	Regime/Duur	Subgroep	Percentage SVR12 % (n/N)
Nog niet eerder behandeld ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 weken	Totaal	90% (262/292)
		Genotype 1a	92% (206/225)
		Genotype 1b	83% (55/66)
		Geen cirrose	93% (253/273)
		Cirrose	80% (43/54)
Nog niet eerder behandeld en gelijktijdige infectie met HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 weken	Totaal	76% (87/114)
		Genotype 1a	82% (74/90)
		Genotype 1b	54% (13/24)
		Geen cirrose	77% (84/109)
		Cirrose	60% (3/5)
Nog niet eerder behandeld (QUANTUM ^b en 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 weken	Totaal ^c	65% (104/159)
		Genotype 1a ^c	69% (84/121)
		Genotype 1b ^c	53% (20/38)
		Geen cirrose ^c	68% (100/148)
		Cirrose ^c	36% (4/11)

n = aantal patiënten met SVR12-respons; N = totaal aantal patiënten per groep.

a. Voor eerder behandelde patiënten met infectie met HCV genotype 1 zijn er geen gegevens over de combinatie van sofosbuvir, peginterferon alfa en ribavirine. Het dient overwogen te worden om deze patiënten te behandelen en de duur van de behandeling met sofosbuvir, peginterferon alfa en ribavirine na 12 weken eventueel te verlengen tot maximaal 24 weken; vooral voor die subgroepen die één of meer aspecten vertonen die in het verleden geassocieerd waren met lagere responspercentages op interferonbaseerde behandelingen (eerdere afwezigheid van respons op behandeling met peginterferon alfa en ribavirine, gevorderde fibrose/cirrose, hoge virusconcentraties bij aanvang, zwart ras, genotype IL28B non-CC).

b. Dit zijn oriënterende onderzoeken of fase 2-onderzoeken. De resultaten dienen voorzichtig te worden geïnterpreteerd, omdat de aantallen patiënten klein zijn en de SVR-percentages beïnvloed kunnen zijn door de selectie patiënten.

c. Samengevatte gegevens van beide onderzoeken.

Tabel 21: Resultaten naar therapeutisch regime en behandelingsduur, een vergelijking van meerdere onderzoeken bij infectie met HCV genotype 2

Patiëntenpopulatie (Onderzoeksnummer/-naam)	Regime/Duur	Subgroep	Percentage SVR12 % (n/N)
Nog niet eerder behandeld (FISSION)	SOF+RBV 12 weken	Totaal	95% (69/73)
		Geen cirrose	97% (59/61)
		Cirrose	83% (10/12)
Intolerant voor interferon, niet in aanmerking komend of niet bereidwillig (POSITRON)	SOF+RBV 12 weken	Totaal	93% (101/109)
		Geen cirrose	92% (85/92)
		Cirrose	94% (16/17)
Eerder behandeld (FUSION)	SOF+RBV 12 weken	Totaal	82% (32/39)
		Geen cirrose	90% (26/29)
		Cirrose	60% (6/10)
Nog niet eerder behandeld (VALENCE)	SOF+RBV 12 weken	Totaal	97% (31/32)
		Geen cirrose	97% (29/30)
		Cirrose	100% (2/2)
Eerder behandeld (VALENCE)	SOF+RBV 12 weken	Totaal	90% (37/41)
		Geen cirrose	91% (30/33)
		Cirrose	88% (7/8)
Eerder behandeld (FUSION)	SOF+RBV 16 weken	Totaal	89% (31/35)
		Geen cirrose	92% (24/26)
		Cirrose	78% (7/9)
Nog niet eerder behandeld, gelijktijdige infectie met HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 weken	Totaal	88% (23/26)
		Geen cirrose	88% (22/25)
		Cirrose	100% (1/1)
Eerder behandeld, gelijktijdige infectie met HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 weken	Totaal ^a	93% (14/15)
		Geen cirrose ^a	92% (12/13)
		Cirrose ^a	100% (2/2)
Nog niet eerder behandeld (ELECTRON ^b en PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weken	Totaal ^c	96% (25/26)
Eerder behandeld (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weken	Totaal	96% (22/23)
		Geen cirrose	100% (9/9)
		Cirrose	93% (13/14)

n = aantal patiënten met SVR12-respons; N = totaal aantal patiënten per groep.

a. Dit zijn voorlopige gegevens.

b. Dit zijn oriënterende onderzoeken of fase 2-onderzoeken. De resultaten dienen voorzichtig te worden geïnterpreteerd, omdat de aantallen patiënten klein zijn en de SVR-percentages beïnvloed kunnen zijn door de selectie patiënten. In het ELECTRON-onderzoek (N = 11) varieerde de duur van de behandeling met peginterferon alfa van 4 tot 12 weken in combinatie met sofosbuvir + ribavirine.

c. Alle patiënten waren in deze twee onderzoeken niet-cirrotisch.

Tabel 22: Resultaten naar therapeutisch regime en behandelingsduur, een vergelijking van meerdere onderzoeken bij infectie met HCV genotype 3

Patiëntenpopulatie (Onderzoeksnummer/-naam)	Regime/Duur	Subgroep	Percentage SVR12 % (n/N)
Nog niet eerder behandeld (FISSION)	SOF+RBV 12 weken	Totaal	56% (102/183)
		Geen cirrose	61% (89/145)
		Cirrose	34% (13/38)
Intolerant voor interferon, niet in aanmerking komend of niet bereidwillig (POSITRON)	SOF+RBV 12 weken	Totaal	61% (60/98)
		Geen cirrose	68% (57/84)
		Cirrose	21% (3/14)
Eerder behandeld (FUSION)	SOF+RBV 12 weken	Totaal	30% (19/64)
		Geen cirrose	37% (14/38)
		Cirrose	19% (5/26)
Eerder behandeld (FUSION)	SOF+RBV 16 weken	Totaal	62% (39/63)
		Geen cirrose	63% (25/40)
		Cirrose	61% (14/23)
Nog niet eerder behandeld (VALENCE)	SOF+RBV 24 weken	Totaal	93% (98/105)
		Geen cirrose	94% (86/92)
		Cirrose	92% (12/13)
Eerder behandeld (VALENCE)	SOF+RBV 24 weken	Totaal	77% (112/145)
		Geen cirrose	85% (85/100)
		Cirrose	60% (27/45)
Nog niet eerder behandeld, gelijktijdige infectie met HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 weken	Totaal	67% (28/42)
		Geen cirrose	67% (24/36)
		Cirrose	67% (4/6)
Eerder behandeld, gelijktijdige infectie met HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 weken	Totaal ^a	92% (12/13)
		Geen cirrose ^a	100% (8/8)
		Cirrose ^a	80% (4/5)
Nog niet eerder behandeld (ELECTRON ^b en PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weken	Totaal ^c	97% (38/39)
Eerder behandeld (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 weken	Totaal	83% (20/24)
		Geen cirrose	83% (10/12)
		Cirrose	83% (10/12)

n = aantal patiënten met SVR12-respons; N = totaal aantal patiënten per groep.

a. Dit zijn voorlopige gegevens.

b. Dit zijn oriënterende onderzoeken of fase 2-onderzoeken. De resultaten dienen voorzichtig te worden geïnterpreteerd, omdat de aantallen patiënten klein zijn en de SVR-percentages beïnvloed kunnen zijn door de selectie patiënten. In het ELECTRON-onderzoek (N = 11) varieerde de duur van de behandeling met peginterferon alfa van 4 tot 12 weken in combinatie met sofosbuvir + ribavirine.

c. Alle patiënten waren in deze twee onderzoeken niet-cirrotisch.

Tabel 23: Resultaten naar therapeutisch regime en behandelingsduur, een vergelijking van meerdere onderzoeken bij infectie met HCV genotype 4, 5 en 6

Patiëntenpopulatie (Onderzoeksnummer/-naam)	Regime/Duur	Subgroep	Percentage SVR12 % (n/N)
Nog niet eerder behandeld (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 weken	Totaal	97% (34/35)
		Geen cirrose	100% (33/33)
		Cirrose	50% (1/2)

n = aantal patiënten met SVR12-respons; N = totaal aantal patiënten per groep.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van sofosbuvir bij patiënten met een HCV-infectie in de leeftijd van 12 tot 18 jaar is geëvalueerd in een klinisch open-label fase 2-onderzoek met 50 patiënten met genotype 2 (n=13) of genotype 3 (n=37) chronische HCV-infectie. Patiënten met een infectie met HCV genotype 2 of 3 in het onderzoek werden behandeld met sofosbuvir met ribavirine gedurende respectievelijk 12 of 24 weken.

Van de 50 behandelde patiënten was de mediane leeftijd 15 jaar (bereik: 12 tot 17); 42% van de patiënten was vrouw; 90% was blank, 4% was negroïde en 2% was Aziatisch; 4% was

Latijns-Amerikaans; de gemiddelde BMI was 22 kg/m² (bereik: 16 tot 32 kg/m²); 18% was al eerder behandeld; 66% had HCV-RNA-uitgangswaarden die hoger of gelijk waren aan 800.000 IE/ml; 74% van de patiënten had non-CC IL28B-allelen (CT of TT); en geen patiënt had bekende cirrose. Het merendeel van de patiënten (69%) was geïnfecteerd via verticale transmissie.

Het SVR12-percentage was 100% (13/13) bij patiënten met genotype 2 en 97% (36/37) bij patiënten met genotype 3. Geen van de patiënten had tijdens de behandeling last van virologisch falen of terugval. Eén patiënt met HCV-infectie genotype 3 bereikte SVR4, maar kwam niet meer terug voor het SVR12-bezoek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Sofosbuvir is een nucleotide prodrug die extensief gemetaboliseerd wordt. De actieve metabooliet wordt gevormd in hepatocyten en wordt niet in plasma waargenomen. De belangrijkste (> 90%) metabooliet, GS-331007, is inactief. Hij wordt gevormd via routes die sequentieel en parallel aan de vorming van de actieve metabooliet verlopen.

Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van sofosbuvir en de belangrijkste circulerende metabooliet GS-331007 zijn beoordeeld bij gezonde volwassen proefpersonen en bij patiënten met chronische hepatitis C. Na orale toediening werd sofosbuvir snel geabsorbeerd; de piekplasmaconcentratie werd ~0,5-2 uur na de dosis waargenomen, ongeacht het dosisniveau. De piekplasmaconcentratie van GS-331007 werd tussen 2 en 4 uur na de dosis waargenomen. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten geïnfecteerd met HCV genotype 1 tot 6 (n = 986) was de *steady-state* AUC₀₋₂₄ voor sofosbuvir en GS-331007 respectievelijk 1.010 ng•h/ml en 7.200 ng•h/ml. Ten opzichte van gezonde proefpersonen (n = 284) waren de AUC₀₋₂₄ van sofosbuvir en GS-331007 respectievelijk 57% hoger en 39% lager bij patiënten met een HCV-infectie.

Effecten van voedsel

In vergelijking met toediening in nuchtere toestand vertraagde toediening van een enkelvoudige dosis sofosbuvir met een gestandaardiseerde vetrijke maaltijd de absorptiesnelheid van sofosbuvir. De mate van absorptie van sofosbuvir werd met ongeveer een factor 1,8 verhoogd, met een gering effect op de piekconcentratie. De blootstelling aan GS-331007 werd niet gewijzigd door een vetrijke maaltijd.

Distributie

Sofosbuvir is geen substraat voor hepatische opnametransporteiwitten, organisch aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1 of 1B3 en organisch kationtransporteiwit (OCT) 1. Hoewel GS-331007 actieve tubulaire secretie ondergaat, is het geen substraat voor renale transporteiwitten, waaronder organisch aniontransporteiwit (OAT) 1 of 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP of MATE1. Sofosbuvir en GS-331007 zijn geen remmers van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 en OCT1. GS-331007 is geen remmer van OAT1, OCT2 en MATE1.

Sofosbuvir wordt voor ongeveer 85% gebonden aan humane plasma-eiwitten (*ex-vivo*-gegevens); de binding is onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie over het bereik van 1 µg/ml tot 20 µg/ml. De eiwitbinding van GS-331007 was minimaal in humaan plasma. Na een enkelvoudige dosis van 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir bij gezonde proefpersonen bedroeg de ratio van ¹⁴C-radioactiviteit in bloed tot die in plasma ongeveer 0,7.

Biotransformatie

Sofosbuvir wordt in hoge mate gemetaboliseerd in de lever waarbij het farmacologisch actieve nucleosideanalogon-trifosfaat GS-461203 wordt gevormd. De metabole activeringsroute betreft sequentiële hydrolyse van de carboxylestergroep, gekatalyseerd door humaan cathepsine A (CatA) of carboxylesterase 1 (CES1), en afsplitsen van fosforamidaat door *histidine triad nucleotide-binding*

protein 1 (HINT1) gevolgd door fosforylering via de pyrimidinenucleotide-biosyntheseroute. Defosforylering resulteert in de vorming van nucleosidemetabooliet GS-331007 die niet efficiënt gerefosforyleerd kan worden en *in vitro* geen anti-HCV-activiteit vertoont. Sofosbuvir en GS-331007 zijn geen substraten of remmers van de enzymen UGT1A1 of CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6.

Na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir waren sofosbuvir en GS-331007 verantwoordelijk voor respectievelijk ongeveer 4% en > 90% van de geneesmiddelgerelateerde systemische blootstelling (som van de voor de molecuulmassa gecorrigeerde AUC van sofosbuvir en zijn metaboolieten).

Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir werd gemiddeld meer dan 92% van de dosis volledig teruggevonden, bestaande uit ongeveer 80%, 14% en 2,5% in respectievelijk urine, feces en uitgedemde lucht. Het merendeel van de dosis sofosbuvir teruggevonden in urine bestond uit GS-331007 (78%), terwijl 3,5% werd teruggevonden in de vorm van sofosbuvir. Deze gegevens duiden erop dat renale klaring de belangrijkste eliminatieroute is voor GS-331007, waarbij een groot deel actief wordt uitgescheiden. De mediane terminale halfwaardetijden van sofosbuvir en GS-331007 bedroegen respectievelijk 0,4 uur en 27 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De dosislineariteit van sofosbuvir en zijn belangrijkste metabooliet, GS-331007, werd beoordeeld bij nuchtere, gezonde proefpersonen. De AUC's van sofosbuvir en GS-331007 zijn vrijwel dosisproportioneel in het dosisbereik van 200 mg tot 400 mg.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Geslacht en ras

Er zijn voor sofosbuvir en GS-331007 geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen met betrekking tot geslacht of ras vastgesteld.

Ouderen

Farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een HCV-infectie duidde erop dat binnen de geanalyseerde leeftijdsspreiding (19 tot 75 jaar) de leeftijd geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan sofosbuvir en GS-331007. Klinische onderzoeken met sofosbuvir omvatten 65 patiënten van 65 jaar en ouder. De responspercentages waargenomen voor patiënten ouder dan 65 jaar waren vergelijkbaar met die bij jongere patiënten voor de verschillende behandelingsgroepen.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van sofosbuvir werd na een enkelvoudige dosis van 400 mg sofosbuvir onderzocht bij HCV-negatieve patiënten met een lichte (eGFR \geq 50 en $<$ 80 ml/min/1,73 m²), matige (eGFR \geq 30 en $<$ 50 ml/min/1,73 m²) of ernstige nierfunctiestoornis (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) en bij patiënten met ESRD die hemodialyse vereist. Ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie (eGFR $>$ 80 ml/min/1,73 m²) was de AUC_{0-inf} van sofosbuvir respectievelijk 61%, 107% en 171% hoger bij een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis, terwijl de AUC_{0-inf} van GS-331007 respectievelijk 55%, 88% en 451% hoger was. Ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie was de AUC_{0-inf} van sofosbuvir 28% hoger bij patiënten met ESRD wanneer sofosbuvir 1 uur vóór hemodialyse werd toegediend vergeleken met 60% hoger wanneer sofosbuvir 1 uur na hemodialyse werd toegediend. De AUC_{0-inf} van GS-331007 bij patiënten met ESRD kon niet betrouwbaar worden vastgesteld. Gegevens wijzen echter op een ten minste 10 maal en 20 maal hogere blootstelling aan GS-331007 bij patiënten met ESRD vergeleken met normale patiënten, wanneer Sovaldi respectievelijk 1 uur vóór of 1 uur na hemodialyse werd toegediend.

Hemodialyse kan op doeltreffende wijze de belangrijkste circulerende metabooliet GS-331007 verwijderen (extractieverhouding 53%). Een hemodialysesessie van 4 uur verwijderde ongeveer 18%

van de toegediende dosis. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. De veiligheid van Sovaldi is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ESRD (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van sofosbuvir werd onderzocht na toediening van 400 mg sofosbuvir gedurende 7 dagen bij patiënten met een HCV-infectie en met een matige en ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse B en C). Ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie was de AUC₀₋₂₄ van sofosbuvir respectievelijk 126% en 143% hoger bij een matige en ernstige leverfunctiestoornis, terwijl de AUC₀₋₂₄ van GS-331007 respectievelijk 18% en 9% hoger was. Farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een HCV-infectie duidde erop dat cirrose geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan sofosbuvir en GS-331007. Er wordt geen dosisaanpassing van sofosbuvir aanbevolen voor patiënten met een lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Blootstelling aan sofosbuvir en GS-331007 bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar was vergelijkbaar met die bij volwassenen in fase 2/3-onderzoeken na toediening van sofosbuvir (400 mg). De farmacokinetiek van sofosbuvir en GS-331007 is niet vastgesteld bij pediatrische patiënten <12 jaar.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Het is aangetoond dat de werkzaamheid, in termen van een snelle virologische respons, correleert met blootstelling aan zowel sofosbuvir als GS-331007. Van geen van deze entiteiten is echter aangetoond dat het een algemene vervangende marker is voor de werkzaamheid (SVR12) bij de therapeutische dosis van 400 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoek met herhaalde doseringen bij ratten en honden veroorzaakten hoge doses van het 1:1 diastereomere mengsel bijwerkingen aan de lever (honden) en het hart (ratten) en maag-darmreacties (honden). Blootstelling aan sofosbuvir kon in onderzoek met knaagdieren niet worden gedetecteerd, waarschijnlijk als gevolg van hoge esteraseactiviteit; de blootstelling aan de belangrijkste metaboliet GS-331007 was bij de dosis waarbij bijwerkingen optraden echter 29 maal (ratten) en 123 maal (honden) hoger dan de klinische blootstelling bij 400 mg sofosbuvir. Er werden geen lever- of hartbevindingen waargenomen in onderzoek naar chronische toxiciteit bij blootstellingen die 9 maal (ratten) en 27 maal (honden) hoger waren dan de klinische blootstelling.

Sofosbuvir was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifere bloed en een *in-vivo*-micronucleustest bij muizen.

Carcinogeniciteitsonderzoeken bij muizen en ratten duiden niet op een carcinogeen potentieel van sofosbuvir toegediend in doses tot maximaal 600 mg/kg/dag bij muizen en 750 mg/kg/dag bij ratten. Blootstelling aan GS-331007 was in deze onderzoeken maximaal 30 maal (muizen) en 15 maal (ratten) hoger dan de klinische blootstelling bij 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir had geen effect op de levensvatbaarheid van embryo/foetus of op de vruchtbaarheid bij ratten en was niet teratogeen in onderzoek naar de ontwikkeling bij ratten en konijnen. Er zijn geen bijwerkingen gemeld met betrekking tot het gedrag, de reproductie of de ontwikkeling van nakomelingen bij ratten. Bij de onderzoeken met konijnen was de blootstelling aan sofosbuvir 9 maal de verwachte klinische blootstelling. Bij de onderzoeken met ratten kon de blootstelling aan sofosbuvir niet worden vastgesteld, maar de blootstellingsmarges in relatie tot de belangrijkste humane metaboliet waren 8 tot 28 maal hoger dan de klinische blootstelling bij 400 mg sofosbuvir.

Van sofosbuvir afgeleide stoffen passeerden de placenta bij drachtige ratten en werden uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol (E421)
Microkristallijne cellulose (E460(i))
Croscarmellose-natrium
Colloïdale watervrije silica (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

6 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sovaldi-tabletten worden geleverd in flessen van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 28 filmomhulde tabletten, een silicagel droogmiddel en polyester spiraal.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 28 filmomhulde tabletten en dozen met 84 (3 flessen à 28) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2014

Datum van laatste verlenging: 17 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de terugkeer van hepatocellulair carcinoom in relatie tot Sovaldi te evalueren moet de vergunninghouder een prospectief veiligheidsonderzoek uitvoeren, met behulp van gegevens die voortvloeien uit een cohort van een goed gedefinieerde groep patiënten, gebaseerd op een overeengekomen protocol, en de resultaten indienen. Het definitieve onderzoeksrapport dient uiterlijk te worden ingediend in:	Q2 2021

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKETTERING VAN FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sovaldi 400 mg filmomhulde tabletten
sofosbuvir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sofosbuvir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten.
84 (3 flessen à 28) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/894/001 28 filmomhulde tabletten
EU/1/13/894/002 84 (3 flessen à 28) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sovaldi [Alleen buitenverpakking]

17. IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Sovaldi 400 mg filmomhulde tabletten sofosbuvir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sovaldi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sovaldi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Sovaldi bevat de werkzame stof sofosbuvir die wordt gebruikt voor de behandeling van een infectie met het hepatitis C-virus bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar.

Hepatitis C is een infectie van de lever die wordt veroorzaakt door een virus. Dit geneesmiddel werkt doordat het de hoeveelheid hepatitis C-virus in uw lichaam verlaagt en het virus na verloop van tijd uit uw bloed verwijdert.

Sovaldi wordt altijd samen met andere geneesmiddelen gebruikt om hepatitis C te behandelen. Het werkt niet als het alleen wordt gebruikt. Het wordt vaak gebruikt in combinatie met:

- ribavirine, of
- peginterferon alfa en ribavirine

Het is erg belangrijk dat u ook de bijsluiters leest van de andere geneesmiddelen die u samen met Sovaldi gebruikt. Als u vragen heeft over uw geneesmiddelen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→Als dit op u van toepassing is, licht dan onmiddellijk uw arts in.

- **U neemt momenteel een van de volgende geneesmiddelen in:**
 - **rifampicine en rifabutine** (antibiotica die worden gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose);
 - **St. Janskruid** (*Hypericum perforatum* – een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie);
 - **carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne** (geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkómen van toevallen).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Sovaldi wordt altijd samen met andere geneesmiddelen gebruikt om hepatitis C te behandelen (zie rubriek 1 hierboven). Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt, als u:

- op dit moment (of in de afgelopen maanden) het geneesmiddel amiodaron (heeft) gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag (uw arts kan alternatieve behandelingen overwegen als u dit geneesmiddel heeft gebruikt);
- behalve hepatitis C nog andere leverproblemen heeft, bijvoorbeeld als u wacht op een levertransplantatie;
- een huidige of een eerdere infectie met het hepatitis B-virus heeft (gehad), omdat uw arts u mogelijk nauwkeuriger wil controleren;
- nierproblemen heeft. Vertel het uw arts of apotheker als u ernstige nierproblemen heeft of als u nierdialyse ondergaat, want de effecten van Sovaldi op patiënten met ernstige nierproblemen zijn nog niet volledig onderzocht.
- u diabetes hebt. Na start van de behandeling met Sovaldi moeten uw bloedsuikerspiegels nauwkeurig worden gecontroleerd en/of uw diabetesmedicatie worden aangepast. Sommige diabetespatiënten hadden na start van de behandeling met geneesmiddelen zoals Sovaldi een verlaagd suikergehalte in het bloed (hypoglykemie).

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u geneesmiddelen voor hartproblemen gebruikt en tijdens de behandeling last krijgt van:

- kortademigheid of verergering van de kortademigheid waar u al last van heeft
- een licht gevoel in het hoofd
- hartkloppingen
- flauwvallen

Bloedonderzoek

Uw arts zal uw bloed onderzoeken voor, tijdens en na uw behandeling met Sovaldi. Dit gebeurt omdat uw arts dan kan:

- bepalen welke andere geneesmiddelen u samen met Sovaldi moet gebruiken en voor hoe lang;
- bevestigen dat uw behandeling heeft gewerkt en dat u geen hepatitis C-virus meer heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel **niet** aan kinderen jonger dan 12 jaar. Het gebruik van Sovaldi bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sovaldi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Warfarine en andere vergelijkbare geneesmiddelen aangeduid als vitamine K-antagonisten die worden gebruikt om het bloed dunner te maken. Mogelijk moet uw arts de frequentie van uw bloedonderzoeken verhogen om te controleren hoe goed uw bloed stolt.

De werking van uw lever kan veranderen bij behandeling van hepatitis C en dit kan van invloed zijn op andere geneesmiddelen (bijv. geneesmiddelen die gebruikt worden om uw immuunsysteem te

onderdrukken enz.). Het kan zijn dat uw arts deze en andere geneesmiddelen die u gebruikt nauwlettend controleert en aanpassingen doet na het starten met Sovaldi.

Praat met uw arts over het gebruik van Sovaldi als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- oxcarbazepine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van toevallen);
- modafinil (een geneesmiddel voor de behandeling van personen met narcolepsie om hen te helpen wakker te blijven);
- rifapentine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose).

De reden hiervoor is dat deze middelen ertoe kunnen leiden dat Sovaldi minder goed werkt.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- amiodaron (gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag).

Twijfelt u welke geneesmiddelen u kunt gebruiken in combinatie met Sovaldi? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zwangerschap en anticonceptie

Zwangerschap moet worden vermeden vanwege het gebruik van Sovaldi samen met ribavirine. Ribavirine kan erg schadelijk zijn voor een ongeboren baby. Daarom moeten u en uw partner speciale voorzorgsmaatregelen nemen als u seksueel actief bent, wanneer er een kans op zwangerschap bestaat.

- Gewoonlijk wordt Sovaldi samen met ribavirine gebruikt. Ribavirine kan een schadelijk effect hebben op uw ongeboren baby. Daarom is het erg belangrijk dat u (of uw partner) **niet zwanger wordt** tijdens deze therapie.
- U of uw partner moeten **tijdens en na de behandeling** een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Het is erg belangrijk dat u de rubriek “Zwangerschap” in de bijsluiter van ribavirine heel goed leest. Bespreek met uw arts welke effectieve anticonceptiemethode voor u geschikt is.
- Als u of uw partner zwanger wordt tijdens behandeling met Sovaldi of in de maanden die daarop volgen, moet u **onmiddellijk contact opnemen met uw arts**.

Borstvoeding

Tijdens behandeling met Sovaldi mag u geen borstvoeding geven. Het is niet bekend of sofosbuvir, de werkzame stof van Sovaldi, in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bij gebruik van Sovaldi samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van hepatitis C-infectie hebben patiënten vermoeidheid, duizeligheid, wazig zien en verminderde concentratie gemeld. Als u een van deze bijwerkingen heeft, mag u geen voertuigen besturen en mag u geen gereedschap of machines gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Aanbevolen dosering

De aanbevolen dosering is **één tablet (400 mg) eenmaal daags** met voedsel. Uw arts zal u vertellen hoelang u Sovaldi moet blijven innemen.

Slik de tablet in zijn geheel in. Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door, want hij smaakt heel bitter. Vertel het uw arts of apotheker als u problemen heeft met het doorslikken van de tabletten.

Sovaldi moet altijd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de bestrijding van hepatitis C worden gebruikt.

Als u **binnen 2 uur** na het innemen van Sovaldi overgeeft, neem dan een nieuwe tablet in. Als u **meer dan 2 uur** na het innemen heeft overgegeven, hoeft u geen nieuwe tablet in te nemen tot aan de volgende geplande dosis.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis heeft ingenomen, moet u onmiddellijk uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp raadplegen. Houd de fles met tabletten bij de hand, zodat u makkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen:

- **en u dit ontdekt binnen 18 uur** na het tijdstip waarop u Sovaldi gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk innemen. Neem daarna de volgende dosis op het voor u gebruikelijke tijdstip.
- **en u dit ontdekt 18 uur of langer** na het tijdstip waarop u Sovaldi gewoonlijk inneemt, wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis (twee doses kort na elkaar).

Stop niet met het innemen van Sovaldi

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, behalve wanneer uw arts u zegt dat u moet stoppen. Het is erg belangrijk dat u de behandelingskuur volledig afmaakt, want zo kunnen de geneesmiddelen uw infectie met het hepatitis C-virus het beste bestrijden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Wanneer u Sovaldi inneemt in combinatie met amiodaron (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor hartproblemen), dan kunt u een of meer van de onderstaande bijwerkingen krijgen:

- langzame of onregelmatige hartslag of hartritmeproblemen
- kortademigheid of verergering van de kortademigheid waar u al last van heeft

Vertel het uw arts of uw apotheker als u tijdens de behandeling last krijgt van een van de bovengenoemde bijwerkingen.

Wanneer u Sovaldi samen met ribavirine of samen met peginterferon alfa en ribavirine gebruikt, kunt u een of meer van de onderstaande bijwerkingen krijgen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen optreden)

- koorts, koude rillingen, griep-achtige symptomen
- diarree, misselijkheid, braken
- slaapproblemen (*insomnia*)
- gevoel van vermoeidheid en prikkelbaarheid
- hoofdpijn
- huiduitslag, jeukende huid
- verlies van eetlust

- gevoel van duizeligheid
- spierpijn, pijn in de gewrichten
- kortademigheid, hoesten

Uit bloedonderzoek kan ook het volgende blijken:

- laag aantal rode bloedcellen (anemie); de verschijnselen kunnen bestaan uit gevoel van vermoeidheid, hoofdpijn, kortademigheid bij inspanning
- laag aantal witte bloedcellen (neutropenie); de verschijnselen kunnen bestaan uit grotere vatbaarheid voor infecties dan normaal, waaronder koorts en koude rillingen, of keelpijn of zweertjes in de mond
- laag aantal bloedplaatjes
- veranderingen in de leverfunctie (te herkennen aan een toename van de hoeveelheid galkleurstof [bilirubine] in het bloed)

Vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen optreden)

- veranderingen in uw stemming, depressieve gevoelens, angstig gevoel en gevoel van opwindning
- wazig zien
- ernstige hoofdpijn (migraine), geheugenverlies, verminderde concentratie
- gewichtsverlies
- kortademigheid bij inspanningen
- buikklachten, obstipatie, droge mond, spijsverteringsproblemen, brandend maagzuur
- haaruitval en haar dat dunner wordt
- droge huid
- rugpijn, spierspasmen
- pijn op de borst, gevoel van zwakte
- een verkoudheid krijgen (nasofaryngitis)

Andere effecten die kunnen worden gezien tijdens behandeling met sofosbuvir:

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

- een uitgebreide ernstige huiduitslag met afschilferen van de huid, hetgeen gepaard kan gaan met koorts, griepachtige symptomen, blaren in de mond, ogen en/of genitaliën (Stevens-Johnson-syndroom).

→Krijgt u veel last van een bijwerking? Neem dan contact op met uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof** in dit middel is sofosbuvir. Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sofosbuvir.

- **De andere stoffen in dit middel zijn**

Tabletkern:

Mannitol, microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium, colloïdale watervrije silica, magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol, titaandioxide, macrogol 3350, talk, geel ijzeroxide.

Hoe ziet Sovaldi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn gele, capsulevormige tabletten met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “7977” gegraveerd.

Elke fles bevat een silicagel droogmiddel dat in de fles moet blijven ter bescherming van uw tabletten. Het silicagel droogmiddel zit in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 28 filmomhulde tabletten en 84 (3 flessen à 28) filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in uw land in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN
VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor sofosbuvir, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gedurende de behandeling van hepatitis C bij patiënten die tacrolimus als immunosuppressivum en direct werkende antivirale geneesmiddelen zoals sofosbuvir namen, is waargenomen dat er een afname in de concentraties van immunosuppressieve behandeling optrad, die een dosisaanpassing vereiste. Gebaseerd op het absorptie-, distributie-, biotransformatie- en eliminatieprofiel van immunosuppressiva en sofosbuvir, wordt er geen significante farmacokinetische interactie verwacht tussen deze middelen, zoals wordt weergegeven in de huidige SPC van Sovaldi. De aanhoudende ontstekingsrespons, samenhangend met hepatitis C-infectie, kan echter leiden tot downregulering van bepaalde enzymen die geneesmiddelen metaboliseren, waaronder CYP3A. Het starten van behandeling gebaseerd op direct werkende antivirale geneesmiddelen leidt tot een snelle virale klaring, normalisering van de leverfunctietesten en een reductie in ontsteking, die daarbij leidt tot verhoogd metabolisme van CYP3A-substraten, zoals tacrolimus. Als gevolg van de nauwe therapeutische index van tacrolimus, dient er een passende klinische controle en behandeling plaats te vinden van de immuunsuppressie met tacrolimus of andere geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte die door de lever gemetaboliseerd worden.

De productinformatie doet geen specifieke aanbevelingen voor dosisaanpassing van immunosuppressiva bij de start van de gelijktijdige behandeling, maar voorschrijvers dienen zich bewust te zijn van de mogelijke impact van direct werkende antivirale therapie op de bloedspiegels van immunosuppressiva (en andere geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd) tijdens de behandeling, zodat zij meer alert zijn op de mogelijke noodzaak van dosisaanpassing.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor sofosbuvir is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel/de geneesmiddelen dat/die sofosbuvir bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.