LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sovaldi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sovaldi 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sovaldi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sofosbuviiria.

Sovaldi 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sofosbuviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Sovaldi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 20 mm x 9 mm, yhdellä puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella merkintä "7977".

Sovaldi 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikeanmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 15 mm x 8 mm, yhdellä puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella merkintä "200".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sovaldi on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden kroonisen hepatiitti C -infektion (CHC) hoitoon yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Jos haluat tietoja hepatiitti C -viruksen (HCV) genotyyppisestä aktiviteetista, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Sovaldi-hoito on aloitettava ja toteutettava kroonista hepatiitti C:tä (CHC) sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suositeltu Sovaldi-annos aikuisille on yksi 400 mg:n tabletti suun kautta kerran päivässä ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Suositeltu Sovaldi-annos vähintään 3-vuotiaille pediatrisille potilaille määräytyy painon mukaan (yksityiskohtaiset tiedot taulukossa 2). Sovaldi tulee ottaa ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Sovaldi-valmistetta on saatavilla suun kautta otettavina rakeina kroonisen hepatiitti C -infektion hoitoon sellaisille vähintään 3-vuotiaille pediatrisille potilaille, joiden on vaikea niellä kalvopäällysteisiä tabletteja. Katso lisätietoja Sovaldi 150 mg tai 200 mg rakeiden valmisteyhteenvedosta.

Sovaldi-valmistetta on käytettävä yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Sovaldi-monoterapiaa ei suositella (ks. kohta 5.1). Katso myös yhdessä Sovaldi-valmisteen kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot. Sovaldi-yhdistelmähoidossa suositellut samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet ja hoidon kesto esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1: Sovaldi-yhdistelmähoidossa aikuisten ja pediatristen potilaiden hoitoon suositellut samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet ja hoidon kesto

Potilasryhmä*	Hoito	Kesto
Aikuispotilaat, joilla on genotyypin 1, 4, 5 tai 6 CHC	Sovaldi + ribaviriini[c] + peginterferoni alfa	12 viikkoa[a, b]
	Sovaldi + ribaviriini[c] Käytettävä vain potilailla, jotka ovat peginterferoni alfan suhteen sopimattomia tai intolerantteja (ks. kohta 4.4)	24 viikkoa
Aikuiset ja vähintään 3-vuotiaat pediatriset potilaat, joilla on genotyypin 2 CHC	Sovaldi[d] + ribaviriini[c, e]	12 viikkoa[b]
Aikuiset potilaat, joilla on genotyypin 3 CHC	Sovaldi + ribaviriini[c] + peginterferoni alfa	12 viikkoa[b]
	Sovaldi + ribaviriini[c]	24 viikkoa
Vähintään 3-vuotiaat pediatriset potilaat, joilla on genotyypin 3 CHC	Sovaldi[d] + ribaviriini[e]	24 viikkoa
Maksansiirtoa odottavat aikuiset CHC-potilaat	Sovaldi + ribaviriini[c]	Maksansiirtoon asti[f]

* Sisältää potilaat, joilla on samanaikainen ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttama infektio.
a. Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, joilla on genotyypin 1 HCV-infektio, ei ole tietoja yhdistelmällä Sovaldi, ribaviriini ja peginterferoni alfa (ks. kohta 4.4).
b. Hoidon keston mahdollista pidentämistä yli 12 viikon ja enintään 24 viikkoon on harkittava; etenkin niillä alaryhmillä, joilla on yksi tai useampia interferonipohjaisten hoitojen matalampaan vasteeseen aiemmin liitettyjä tekijöitä (esim. pitkälle edennyt fibroosi/kirroosi, korkea lähtötason viruskonsentraatio, musta rotu, IL28B:n ei-CC-genotyyppi, ei aiempaa hoitovastetta peginterferoni alfan ja ribaviriinin yhdistelmähoidolle).
c. Aikuiset: painon mukaan määräytyvä ribaviriiniannos (< 75 kg = 1 000 mg ja ≥ 75 kg = 1 200 mg); annetaan suun kautta kahteen annokseen jaettuna ruoan kanssa.
d. Taulukossa 2 on esitetty vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden painoon perustuvat Sovaldi-valmisteen annossuositukset.
e. Taulukossa 3 on esitetty vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden painoon perustuvat ribaviriinin annossuositukset.
f. Katso jäljempänä kohta "Erityisryhmät – Maksansiirtoa odottavat potilaat".

Taulukko 2: Annostus vähintään 3-vuotiaille pediatrisille potilaille käytettäessä Sovaldi-tabletteja*

Paino (kg)	Sovaldi-tablettien annostus	Sofosbuviirin vuorokausiannos
≥ 35	yksi 400 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa tai kaksi 200 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa	400 mg/vrk
17 – < 35	yksi 200 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa	200 mg/vrk

* Sovaldi-valmistetta on saatavilla myös rakeina CHC:tä sairastavien vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoitoon (ks. kohta 5.1). Tabletteja ei suositella potilaille, joiden paino on < 17 kg. Katso lisätietoja Sovaldi 150 mg tai 200 mg rakeiden valmisteyhteenvedosta.

Vähintään 3-vuotiaille pediatrisille potilaille suositellaan seuraavaa ribaviriinin annostusta, jossa ribaviriinin päivittäinen annos on jaettu kahteen annokseen ja annetaan ruoan kanssa:

Taulukko 3: Ribaviriinin annostusohjeet, kun se annetaan Sovaldi-valmisteen kanssa vähintään 3-vuotiaille pediatrisille CHC-potilaille

Paino kg (lbs)	Ribaviriinin vuorokausiannos*
< 47 (< 103)	15 mg/kg/vrk
47–49 (103–108)	600 mg/vrk
50–65 (110–143)	800 mg/vrk
66–80 (145–176)	1 000 mg/vrk
> 81 (178)	1 200 mg/vrk

* Ribaviriinin vuorokausiannos perustuu painoon, ja se annetaan suun kautta kahteen annokseen jaettuna ruoan kanssa.

Yhteiskäyttö muiden suoraan vaikuttavien virusläkkeiden kanssa HCV-virusta vastaan, ks. kohta 4.4.

Annoksen muuttaminen aikuisilla
Sovaldi-annoksen pienentämistä ei suositella.

Jos sofosbuviiria käytetään yhdessä peginterferoni alfan kanssa, ja potilaalla ilmenee vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy tähän lääkevalmisteeseen, peginterferoni alfa -annosta on pienennettävä tai sen käyttö on lopetettava. Katso peginterferoni alfan valmisteyhteenvedosta lisätietoja siitä, miten peginterferoni alfa -annos pienennetään ja/tai sen käyttö lopetetaan.

Jos potilaalla on vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy ribaviriiniin, ribaviriiniannosta on tarvittaessa muutettava tai ribaviriinin käyttö on lopetettava, kunnes haittavaikutus lieventyy tai heikentyy vaikeusasteeltaan. Taulukossa 4 annetaan annosmuutoksiin ja hoidon lopettamiseen liittyviä ohjeita perustuen potilaan hemoglobiinipitoisuuteen ja sydänstatukseen.

Taulukko 4: Ohjeet ribaviriiniannoksen muuttamiseen kun sitä annetaan yhdessä Sovaldi-valmisteen kanssa aikuisille

Laboratorioarvot	Pienennä ribaviriiniannos 600 mg:aan/vrk, jos	Lopeta ribaviriinihoito, jos:
Hemoglobiiniarvo potilailla, joilla ei ole sydänsairautta	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobiiniarvo potilailla, joilla anamneesissa vakaa sydänsairaus	hemoglobiiniarvon lasku ≥ 2 g/dl minkä tahansa neljän viikon hoitojakson aikana	< 12 g/dl huolimatta hoidosta pienennetyllä annoksella 4 viikon ajan

Kun ribaviriinihoito on keskeytetty joko epänormaalien laboratorioarvojen tai kliinisten oireiden vuoksi, ribaviriinihoidon uudelleen aloitusta voidaan yrittää 600 mg:n vuorokausiannoksella ja nostamalla sitten vuorokausiannos 800 mg:aan. Ei kuitenkaan ole suositeltavaa nostaa ribaviriiniannosta alun perin määrättyyn annokseen (1 000-1 200 mg vuorokaudessa).

Annoksen muuttaminen vähintään 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla
Sovaldi-annoksen pienentämistä ei suositella.

Jos potilaalla on vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy ribaviriiniin, ribaviriiniannosta on tarvittaessa muutettava tai ribaviriinin käyttö on lopetettava, kunnes haittavaikutus lieventyy tai heikentyy vaikeusasteeltaan. Katso annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista koskevat ohjeet ribaviriinin tuotetiedoista.

Annostelun lopettaminen
Jos Sovaldi-valmisteen kanssa yhdessä annettujen lääkevalmisteiden antaminen lopetetaan pysyvästi, myös Sovaldi-valmisteen antaminen on lopetettava (ks. kohta 4.4).

Oksentelu ja ottamatta jääneet annokset
Potilasta on neuvottava, että jos hän oksentaa 2 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta, on otettava ylimääräinen annos. Jos hän oksentaa yli 2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, lisäannos ei ole tarpeen. Nämä suositukset perustuvat sofosbuviirin ja GS-331007:n imeytymisen kinetiikkaan, jonka mukaan suurin osa annoksesta on imeytynyt 2 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta.

Jos annos jää ottamatta ja se muistetaan 18 tunnin kuluessa normaalista ottamisajankohdasta, potilasta neuvotaan ottamaan annos mahdollisimman pian ja ottamaan seuraava annos normaalina ajankohtana. Jos normaalista ajankohdasta on kulunut yli 18 tuntia, potilasta neuvotaan odottamaan ja ottamaan seuraava annos normaalina ajankohtana. Potilasta on neuvottava olemaan ottamatta kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät
Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta
Sovaldi-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta.

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vakavasti heikentynyt munuaisten toiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m^2) tai hemodialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti (*end stage renal disease*, ESRD). Sovaldi-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta
Sovaldi-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child–Pugh–Turcotte (CPT) -luokka A, B tai C) (ks. kohta 5.2). Sovaldi-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu potilailla, joilla on dekompensoitunut kirroosi.

Maksansiirtoa odottavat potilaat
Sovaldi-hoidon kestoa maksansiirtoa odottavilla potilailla on arvioitava sen mukaan, mitkä ovat hoidon mahdolliset hyödyt ja riskit kullekin yksittäiselle potilaalle (ks. kohta 5.1).

Aikuiset maksansiirtopotilaat
Maksansiirron saaneille potilaille suositellaan Sovaldi-valmisteen käyttöä yhdessä ribaviriinin kanssa 24 viikon ajan. Aikuisten aloitusannokseksi suositellaan 400 mg ribaviriinia vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna suun kautta ja ruoan kanssa. Jos ribaviriinin aloitusannos on hyvin siedetty, annosta voidaan nostaa korkeintaan 1 000-1 200 mg:aan vuorokaudessa (1 000 mg potilaille, joiden paino on alle 75 kg ja 1 200 mg potilaille, joiden paino on vähintään 75 kg). Jos ribaviriinin aloitusannos ei ole hyvin siedetty, annosta on pienennettävä kliinisin perustein hemoglobiiniarvojen mukaisesti (ks. kohta 5.1).

Alle 3-vuotiaat pediatriset potilaat
Sovaldi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Potilaita on neuvottava nielemään tabletti (tabletit) kokonaisena. Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa pureskella tai murskata vaikuttavan aineen kitkerän maun vuoksi. Tabletit tulee ottaa ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita suoliston P-glykoproteiinin (P-gp:n) indusoijia (karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma). Yhteiskäyttö vähentää merkittävästi sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa ja voi johtaa Sovaldi-valmisteen tehottomuuteen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Sovaldi-valmistetta ei suositella annettavaksi monoterapiana. Sitä pitää määrätä hepatiitti C -infektion hoitoon yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Jos Sovaldi-valmisteen kanssa yhdessä annettujen muiden lääkevalmisteiden antaminen lopetetaan pysyvästi, myös Sovaldi-valmisteen antaminen on lopetettava (ks. kohta 4.2). Tutustu samanaikaisesti määrättävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin ennen Sovaldi-hoidon aloittamista.

Vaikea bradykardia ja johtumishäiriö

Vaikeita, hengenvaarallisia bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviiria sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin kanssa. Bradykardia on yleensä ilmennyt tuntien tai päivien kuluessa, mutta on havaittu tapauksia, joissa oireiden alkamiseen on kulunut pidempi aika, useimmiten enintään kaksi viikkoa HCV-hoidon aloittamisesta.

Amiodaronia saa käyttää potilailla, joita hoidetaan Sovaldi-valmisteella, vain silloin kun potilaat eivät voi käyttää muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa, että potilaan sydämen toimintaa seurataan sairaalaosastolla samanaikaisen annon ensimmäisten 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen potilaan sykettä seurataan päivittäin joko avohoidossa tai omaseurantana vähintään kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan.

Amiodaronin pitkän puoliintumisajan vuoksi edellä kuvattu sydämen toiminnan seuranta on tarpeen myös niille potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutaman viime kuukauden aikana ja joille aloitetaan Sovaldi-hoito.

Kaikkia potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti tai ovat äskettäin käyttäneet amiodaronia, on varoitettava bradykardian ja johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

Samanaikainen HCV- ja HBV (hepatiitti B -virus) -infektio

Tapauksia HBV-infektion uudelleenaktivoitumisesta, osa niistä kuolemaan johtaneita, on raportoitu virukseen vaikuttavan lääkehoidon aikana tai sen jälkeen. HBV-seulonta on tehtävä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Potilailla, joilla on samanaikainen HBV- ja HCV-infektio, on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja sen vuoksi heitä on tarkkailtava ja hoidettava tämänhetkisten hoitosuositusten mukaisesti.

Aiemmin hoitoa saaneet potilaat, joilla on genotyypin 1, 4, 5 ja 6 HCV-infektio

Sovaldi-valmistetta ei ole tutkittu faasin 3 tutkimuksessa aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, joilla on genotyypin 1, 4, 5 ja 6 HCV-infektio. Näin ollen hoidon optimaalista kestoa tällä ryhmällä ei ole varmistettu (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.1).

Näiden potilaiden hoitamista ja sofosbuviiri-, peginterferoni alfa- ja ribaviriinihoidon keston mahdollista pidentämistä yli 12 viikon ja enintään 24 viikkoon on harkittava; etenkin niillä alaryhmillä, joilla on yksi tai useampia interferonipohjaisten hoitojen matalampaan vasteeseen aiemmin liitettyjä tekijöitä (pitkälle edennyt fibroosi/kirroosi, korkea lähtötason viruskonsentraatio, musta rotu, IL28B:n ei-CC-genotyyppi).

Potilaat, joilla on genotyypin 5 tai 6 HCV-infektio

Kliiniset tiedot, jotka tukevat Sovaldi-valmisteen käyttöä potilailla, joilla on genotyypin 5 ja 6 HCV-infektio, ovat hyvin niukkoja (ks. kohta 5.1).

Genotyyppien 1, 4, 5 ja 6 HCV-infektion interferoniton hoito

Interferonittomia Sovaldi-hoitoja ei ole tutkittu faasin 3 tutkimuksissa potilailla, joilla on genotyypin 1, 4, 5 ja 6 HCV-infektio (ks. kohta 5.1). Optimaalista hoitoa ja hoidon kestoa ei ole vahvistettu. Tällaista hoitoa saa käyttää vain potilailla, jotka ovat interferonihoidon suhteen sopimattomia tai intolerantteja ja jotka tarvitsevat hoitoa välittömästi.

Yhteiskäyttö muiden suoraan vaikuttavien virusläkkeiden kanssa HCV-virusta vastaan

Sovaldi-valmistetta saa antaa yhdessä muiden suoraan vaikuttavien antiviraalisten lääkevalmisteiden kanssa vain, jos saatavissa olevien tietojen perusteella hyödyt ovat riskejä suuremmat. Ei ole olemassa tietoja, jotka tukevat Sovaldi-valmisteen ja telapreviirin tai bosepreviirin yhteiskäyttöä. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella (ks. myös kohta 4.5).

Raskaus ja käyttö samanaikaisesti ribaviriinin kanssa

Kun Sovaldi-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa, naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tai heidän miespartneriensa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon jälkeen, kuten ribaviriinin valmisteyhteenvedossa suositellaan. Katso lisätietoja ribaviriinin valmisteyhteenvedosta.

Käyttö kohtalaisten P-gp:n indusoijien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia suoliston P-gp:n indusoijia (esim. modafiniili, okskarbatsepiini ja rifapentiini), saattavat vähentää sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa johtaen Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä Sovaldi-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Käyttö diabetespotilailla

Diabetespotilaiden glukoositasapaino saattaa parantua sen jälkeen, kun hepatiitti C:tä on alettu hoitaa virukseen vaikuttavalla lääkeaineella. Tämä voi aiheuttaa symptomaattista hypoglykemiaa. Niillä diabetespotilailla, joille aloitetaan hoito virukseen vaikuttavalla lääkeaineella, glukoosipitoisuutta on seurattava tarkoin varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja heidän diabeteslääkitystään on tarvittaessa muutettava. Potilaan diabeteksen hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava virukseen vaikuttavan lääkehoidon aloittamisesta.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) tai hemodialyysihoitoa edellyttävä ESRD. Sovaldi-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Kun Sovaldi-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa, katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ne kohdat, jotka koskevat potilaita, joilla glomerulussuodosnopeus (GFRe-CG) on < 50 ml/min (ks. myös kohta 5.2).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sofosbuviiri on nukleotidirakenteinen aihiolääke. Sen jälkeen kun Sovaldi-valmistetta on annettu suun kautta, sofosbuviiri imeytyy nopeasti ja käy läpi laajan ensikierron maksametabolian sekä suolistossa tapahtuvan metabolian. Karboksyyliesteraasi 1:ä sisältävien entsyymien katalysoima aihiolääkkeen solunsisäinen hydrolyyttinen pilkkoutuminen ja nukleotidikinaasien katalysoimat sekventiaaliset fosforylaatiovaiheet johtavat farmakologisesti aktiivisen uridiininukleosidianalogin trifosfaatin muodostumiseen. Pääasiallinen inaktiivinen kiertävä metaboliitti GS-331007, jonka osuus lääkkeeseen liittyvästä systeemisestä altistuksesta on yli 90 %, muodostuu sellaisia reittejä pitkin, jotka ovat sekventiaalisia ja rinnakkaisia aktiivisen metaboliitin muodostumisen suhteen. Muuttumattoman sofosbuviirin osuus lääkkeeseen liittyvästä systeemisestä altistuksesta on noin 4 % (ks. kohta 5.2). Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa sekä sofosbuviiriä että GS-331007:aa tutkittiin farmakokineettisiä analyysejä varten.

Sofosbuviiri on lääkkeiden kuljettajaproteiini P-gp:n ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti, kun taas GS-331007 ei ole.

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita suoliston P-gp:n indusoijia (karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma), saattavat vähentää sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa merkittävästi johtaen Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen, ja niiden käyttö on siksi vasta-aiheista Sovaldi-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.3). Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia suoliston P-gp:n indusoijia (esim. modafiniili, okskarbatsepiini ja rifapentiini), saattavat vähentää sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa johtaen Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä Sovaldi-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Sovaldi-valmisteen antaminen yhdessä P-gp:ta ja/tai BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa lisäämättä GS-331007:n pitoisuutta plasmassa. Sovaldi-valmistetta voidaan antaa yhdessä P-gp:n ja/tai BCRP:n estäjien kanssa. Sofosbuviiri ja GS-331007 eivät ole P-gp:n ja BCRP:n estäjiä eikä niiden siten odoteta lisäävän sellaisten lääkevalmisteiden altistuksia, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja.

Sofosbuviirin intrasellulaarinen metabolinen aktivaatio tapahtuu affiniteetiltaan yleisesti vähäisen ja kapasiteetiltaan korkean hydrolaasin välityksellä ja nukleotidien fosforylaatioreittien kautta, joihin samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet eivät todennäköisesti vaikuta (ks. kohta 5.2).

K-vitamiinin antagonisteilla hoidetut potilaat

Koska maksan toiminta voi muuttua Sovaldi-hoidon aikana, INR-arvoja on syytä seurata tarkasti.

Virukseen vaikuttavan hoidon vaikutus maksassa metaboloituviin lääkkeisiin

Virukseen vaikuttavan hoidon aikana (direct-acting antivirals, DAA) hepatiitti C -viruksen puhdistumaan liittyvät maksan toiminnan muutokset saattavat vaikuttaa maksassa metaboloituvien lääkkeiden (esimerkiksi immuunisalpaajien, kuten kalsineuriinin estäjien) farmakokinetiikkaan.

Muut yhteisvaikutukset

Tiedot Sovaldi-valmisteen ja mahdollisten samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista esitetään yhteenvetona alla olevassa taulukossa 5 (jossa 90 % luottamusväli (CI) geometrisen pienimmän neliösumman keskiarvon (*geometric least-squares mean*, GLSM) suhteelle oli ennalta määriteltyjen vastaavuusrajojen sisällä: "↔", yläpuolella "↑", tai alapuolella "↓"). Taulukko ei ole kaikenkattava.

Taulukko 5: Sovaldi-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}[a,b] -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli)	Sovaldi-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
ANALEPTISET AINEET		
Modafiniili	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↓ sofosbuviiri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen samanaikaisen annon modafiniilin kanssa odotetaan laskevan sofosbuviirin pitoisuutta, mikä johtaa Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Amiodaroni	Vaikutusta amiodaronin ja sofosbuviirin pitoisuuksiin ei tunneta.	Amiodaronin samanaikainen antaminen sofosbuviiria sisältävän hoidon kanssa saattaa aiheuttaa vakavan oireisen bradykardian. Käytettävä vain, jos vaihtoehtoja ei ole saatavilla. Tiivistä seurantaa suositellaan, jos tätä lääkevalmistetta annetaan yhdessä Sovaldi-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
ANTIKOAGULANTIT		
K-vitamiinin antagonistit	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.	INR-arvoja on syytä seurata kaikkien K-vitamiinien antagonistien yhteydessä. Tämä johtuu siitä, että maksan toiminta muuttuu Sovaldi-hoidon aikana.
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Fenobarbitaali Fenytoiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↓ sofosbuviiri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Karbamatsepiini	*Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (NA) (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista karbamatsepiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Okskarbatsepiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↓ sofosbuviiri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen samanaikaisen annon okskarbatsepiinin kanssa odotetaan laskevan sofosbuviirin pitoisuutta, mikä johtaa Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}[a,b] -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli)	Sovaldi-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
ANTIMYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini[f] (600 mg:n kerta-annos)	*Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C_{min} (NA) (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini	*Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA) (P-gp:n induktio)	Sovaldi-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä käytetään samanaikaisesti rifabutiinin kanssa.
Rifapentiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↓ sofosbuviiri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen samanaikaisen annon rifapentiinin kanssa odotetaan laskevan sofosbuviirin pitoisuutta, mikä johtaa Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
KASVIROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↓ sofosbuviiri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.3).
VIRUSLÄÄKKEET HCV-INFEKTION HOITOON: HCV-PROTEAASINESTÄJÄT		
Bosepreviiri (BOC) Telapreviiri (TPV)	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↑ sofosbuviiri (TPV) ↔ sofosbuviiri (BOC) ↔ GS-331007 (TPV tai BOC)	Sovaldi-valmisteen ja bosepreviirin tai telapreviirin samanaikaisen käytön yhteisvaikutuksista ei ole tietoja.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}[a,b] -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli)	Sovaldi-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
NARKOOTTISET KIPULÄÄKKEET		
Metadoni[f] (Metadoni-ylläpitohoito [30-130 mg/vrk])	*R-metadoni* ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadoni ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) *Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,95[c] (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30[c] (1,00; 1,69) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,73[c] (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04[c] (0,89; 1,22) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai metadoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja metadonia käytetään samanaikaisesti.
IMMUUNISALPAAJAT		
Siklosporiini[e] (600 mg:n kerta-annos)	*Siklosporiini* ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA) *Sofosbuviiri* ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai siklosporiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaista käyttöä aloitettaessa. Tämän jälkeen huolellinen seuranta ja mahdollisesti siklosporiiniannoksen muuttaminen saattavat olla tarpeen.
Takrolimuusi[e] (5 mg:n kerta-annos)	*Takrolimuusi* ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA) *Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai takrolimuusiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaista käyttöä aloitettaessa. Tämän jälkeen huolellinen seuranta ja mahdollisesti takrolimuusiannoksen muuttaminen saattavat olla tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}[a,b] -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli)	Sovaldi-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYYMIN ESTÄJÄT		
Efavirentsi[f] (600 mg kerran vuorokaudessa)[d]	*Efavirentsi* ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) *Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai efavirentsiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja efavirentsia käytetään samanaikaisesti.
Emtrisitabiini[f] (200 mg kerran vuorokaudessa)[d]	*Emtrisitabiini* ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) *Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai emtrisitabiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja emtrisitabiinia käytetään samanaikaisesti.
Tenofoviiridisoproksiili[f] (245 mg kerran vuorokaudessa)[d]	*Tenofoviiri* ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) *Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai tenofoviiridisoproksiiliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja tenofoviiridisoproksiilia käytetään samanaikaisesti.
Rilpiviriini[f] (25 mg kerran vuorokaudessa)	*Rilpiviriini* ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04) *Sofosbuviiri* ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai rilpiviriiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja rilpiviriiniä käytetään samanaikaisesti.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}[a,b] -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli)	Sovaldi-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: HIV-PROTEAASINESTÄJÄT		
Darunaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla[f] (800/100 mg kerran vuorokaudessa)	*Darunaviiri* ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) *Sofosbuviiri* ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai (ritonaviirilla tehostetun) darunaviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja darunaviiria käytetään samanaikaisesti.
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: INTEGRAASINESTÄJÄT		
Raltegraviiri[f] (400 mg kahdesti vuorokaudessa)	*Raltegraviiri* ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) *Sofosbuviiri* ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai raltegraviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja raltegraviiria käytetään samanaikaisesti.
SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET		
Norgestimaatti/etinyyliestradioli	*Norgestromiini* ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA) *Norgestreeli* ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA) *Etinyyliestradioli* ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)	Norgestimaatti-/etinyyliestradioliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja norgestimaattia/etinyyliestradiolia käytetään samanaikaisesti.

NA = tieto ei saatavissa *(not available)*/ei oleellinen *(not applicable)*

a. Samanaikaisesti annetun lääkkeen farmakokinetiikan keskimääräinen suhde (90 % CI) sofosbuviirin kanssa/ilman sofosbuviiria ja sofosbuviirin ja GS-331007:n farmakokinetiikan keskimääräinen suhde samanaikaisesti annetun lääkkeen kanssa/ilman samanaikaisesti annettua lääkettä. Ei vaikutusta = 1,00
b. Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla
c. Perustuu aiemmin saatuihin vertailutietoihin
d. Annettu kuin Atripla
e. Biologisen samanarvoisuuden raja 80–125 %
f. Vastaavuusraja 70–143 %

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Kun Sovaldi-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa, naispotilaiden samoin kuin miespotilaiden naispartnerien tulee äärimmäisen tarkasti välttää raskaaksi tulemista. Ribaviriinilla on osoitettu olevan merkittävä, epämuodostumia ja/tai sikiökuolleisuutta aiheuttava vaikutus kaikissa eläinlajeissa, joita on altistettu ribaviriinille (ks. kohta 4.4). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tai heidän miespartneriensa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon jälkeen, kuten ribaviriinin valmisteyhteenvedossa suositellaan. Katso lisätietoja ribaviriinin valmisteyhteenvedosta.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) sofosbuviirin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Rotilla ja kaneilla ei havaittu vaikutuksia sikiön kehitykseen suurimmilla testatuilla annoksilla. Ei ole kuitenkaan ollut mahdollista täysin arvioida sofosbuviirin altistusmarginaalia rotilla verrattuna altistukseen ihmisillä käytettäessä suositeltua kliinistä annosta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Sovaldi-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Jos kuitenkin ribaviriinia käytetään yhdessä sofosbuviirin kanssa, vasta-aiheet koskien ribaviriinin käyttöä raskauden aikana ovat voimassa (katso myös ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö sofosbuviiri ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet metaboliittien erittyvän rintamaitoon (katso tarkemmat tiedot kohdasta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Siksi Sovaldi-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja Sovaldi-valmisteen vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sovaldi-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että väsymystä ja huomiokyvyn häiriöitä, huimausta ja näön sumenemista on ilmoitettu käytettäessä sofosbuviiria yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto aikuisilla

Haittavaikutusten arviointi perustuu viidestä faasin 3 kliinisestä tutkimuksesta (sekä kontrolloituja että kontrolloimattomia) saatuihin yhdistettyihin tietoihin.

Sovaldi-valmistetta on tutkittu yhteiskäytössä ribaviriinin kanssa, joko peginterferoni alfan kanssa tai ilman peginterferoni alfaa. Tässä yhteydessä erityisesti sofosbuviirille ominaisia haittavaikutuksia ei

ole havaittu. Yleisimpiä haittavaikutuksia sofosbuviiria ja ribaviriinia tai sofosbuviiria, ribaviriinia ja peginterferoni alfaa saaneilla potilailla olivat väsymys, päänsärky, pahoinvointi ja unettomuus.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu käytettäessä sofosbuviiria yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa (taulukko 6). Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) tai hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Taulukko 6: Haittavaikutukset, jotka on havaittu käytettäessä sofosbuviiria yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa

Esiintymistiheys	SOF[a] + RBV[b]	SOF + PEG[c] + RBV
Infektiot ja infestaatiot:		
Yleinen	nasofaryngiitti	
Veri ja imukudos:		
Hyvin yleinen	alentunut hemoglobiiniarvo	anemia, neutropenia, alentunut lymfosyyttien määrä, alentunut verihiutaleiden määrä
Yleinen	anemia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:		
Hyvin yleinen	ruokahalun väheneminen[d]	ruokahalun väheneminen
Yleinen		painon lasku
Psyykkiset häiriöt:		
Hyvin yleinen	unettomuus	unettomuus
Yleinen	masennus	masennus, ahdistuneisuus, agitaatio
Hermosto:		
Hyvin yleinen	päänsärky	huimaus, päänsärky
Yleinen	huomiokyvyn häiriöt	migreeni, muistin heikkeneminen, huomiokyvyn häiriöt
Silmät:		
Yleinen		näön sumeneminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:		
Hyvin yleinen		hengenahdistus, yskä
Yleinen	hengenahdistus, hengenahdistus rasituksen yhteydessä, yskä	hengenahdistus rasituksen yhteydessä
Ruoansulatuselimistö:		
Hyvin yleinen	pahoinvointi	ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen	vatsavaivat, ummetus, dyspepsia	ummetus, suun kuivuminen, gastroesofageaalinen refluksi
Maksa ja sappi:		
Hyvin yleinen	veren bilirubiiniarvojen nousu	veren bilirubiiniarvojen nousu
Iho ja ihonalainen kudos:		
Hyvin yleinen		ihottuma, kutina
Yleinen	alopesia, kuiva iho, kutina	alopesia, kuiva iho
Luusto, lihakset ja sidekudos:		
Hyvin yleinen		nivelkipu, lihaskipu
Yleinen	nivelkipu, selkäkipu, lihaskouristukset, lihaskipu	selkäkipu, lihaskouristukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:		
Hyvin yleinen	väsymys, ärtyneisyys	vilunväreet, väsymys, influenssan kaltaiset oireet, ärtyneisyys, kipu, kuume
Yleinen	kuume, astenia	rintakipu, astenia

a. SOF = sofosbuviiri; b. RBV = ribaviriini; c. PEG = peginterferoni alfa. d. Ruokahalun vähenemistä havaittiin haittavaikutuksena 3 – < 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla, kun Sovaldi-valmistetta käytettiin yhdistelmänä ribaviriinioraaliliuoksen kanssa.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen rytmihäiriöt
Vaikeita bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviiria sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin ja/tai muiden sykettä hidastavien lääkevalmisteiden kanssa tai ilman niitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ihosairaudet
Esiintymistiheys tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Muut erityisryhmät

Samanaikainen HIV/HCV-infektio
Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa sofosbuviirin ja ribaviriinin turvallisuusprofiili aikuispotilailla, joilla oli samanaikainen HCV/HIV-infektio, oli samanlainen kuin sofosbuviirilla ja ribaviriinillä hoidetuilla potilailla, joilla oli pelkästään HCV-infektio (ks. kohta 5.1).

Maksansiirtoa odottavat potilaat
Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa sofosbuviirin ja ribaviriinin turvallisuusprofiili maksansiirtoa odottavilla aikuispotilailla, joilla oli HCV-infektio, oli samanlainen kuin sofosbuviirilla ja ribaviriinillä hoidetuilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt
Avoimessa tutkimuksessa (tutkimus 0154) sofosbuviiria annettiin kiinteäannoksisena yhdistelmänä ledipasviirin kanssa 12 viikon ajan 18 potilaalle, joilla oli genotyypin 1 krooninen hepatiitti C ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta. Sofosbuviirin turvallisuutta kiinteäannoksisena yhdistelmänä joko ledipasviirin tai velpatasviirin kanssa on tutkittu 154 potilaalla, joilla oli dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti (tutkimukset 4062 ja 4063). Tässä tutkimuksessa altistus sofosbuviirin metaboliitille GS-331007 oli 20-kertainen, mikä ylitti pitoisuudet, joilla haittavaikutuksia on havaittu prekliinisissä tutkimuksissa. Tässä niukassa kliinisiä tietoja koskevassa turvallisuusaineistossa haittatapahtumien ja kuolemien esiintyvyys ei ollut selvästi suurempi verrattuna siihen, mitä on odotettavissa ESRD-potilailla.

Aikuiset maksansiirtopotilaat
Sofosbuviirin ja ribaviriinin turvallisuusprofiili oli samanlainen kroonista hepatiitti C -infektiota sairastavilla maksansiirron saaneilla aikuispotilailla sekä potilailla, jotka saivat sofosbuviiria ja ribaviriinia faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Tutkimuksessa 0126 hemoglobiiniarvon laskut hoidon aikana olivat hyvin yleisiä: 32,5 %:lla (13/40 potilaalla) hemoglobiiniarvo laski alle 10 g/dl, joista yhdellä hemoglobiiniarvo laski vielä alle 8,5 g/dl. Kahdeksan potilasta (20 %) sai epoetiini- ja/tai verivalmistetta. Viidellä potilaalla (12,5 %:lla) tutkimuslääkitystä muutettiin tai se keskeytettiin tai lopetettiin haittavaikutuksen vuoksi.

Pediatriset potilaat
Sovaldi-valmisteen turvallisuus ja teho vähintään 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla perustuvat faasin 2 avoimessa kliinisessä tutkimuksessa Sovaldi-valmisteella ja ribaviriinilla 12 viikon ajan (genotyypin 2 potilaat) ja 24 viikon ajan (genotyypin 3 potilaat) hoidetusta 106 potilaasta saatuihin tietoihin. Erityisesti Sovaldi-valmisteelle ominaisia haittavaikutuksia ei ole havaittu. Havaitut haittavaikutukset olivat yleisesti ottaen samankaltaisia kuin Sovaldi-valmisteen ja ribaviriinin yhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla havaitut haittavaikutukset (ks. taulukko 6). Ruokahalun vähenemistä havaittiin hyvin yleisenä haittavaikutuksena 3 – < 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla, kun Sovaldi-valmistetta annettiin yhdistelmänä ribaviriinioraaliliuoksen kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin dokumentoitu sofosbuviiriannos on ollut yksi supraterapeuttinen 1 200 mg:n sofosbuviiriannos, joka annettiin 59 terveelle henkilölle. Kyseisessä tutkimuksessa ei havaittu odottamattomia vaikutuksia tällä annostasolla, ja haittavaikutukset olivat esiintymistiheydeltään ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin lumelääkkeen ja 400 mg:n sofosbuviiriannoksen hoitoryhmistä ilmoitetut haittavaikutukset. Tätä korkeampien annosten vaikutuksia ei tunneta.

Spesifistä vastalääkettä Sovaldi-valmisteen yliannostukseen ei tunneta. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava myrkytysoireiden varalta. Sovaldi-valmisteen yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Hemodialyysilla voidaan tehokkaasti poistaa (erittymissuhde 53 %) pääasiallista kiertävää metaboliittia GS-331007:ta. 4 tunnin hemodialyysi poisti 18 % annetusta annoksesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet; ATC-koodi: J05AP08

Vaikutusmekanismi

Sofosbuviiri on HCV:n NS5B RNA- riippuvaisen RNA-polymeraasin pan-genotyyppinen estäjä. Tämä polymeraasi on oleellinen virusreplikaation kannalta. Sofosbuviiri on nukleotidirakenteinen aihiolääke, joka muuttuu solunsisäisessä metaboliassa farmakologisesti aktiiviseksi uridiinianalogitrifosfaatiksi (GS-461203), jonka NS5B-polymeraasi voi yhdistää HCV-RNA:han ja joka toimii ketjun katkaisijana. Biokemiallisessa testissä GS-461203 esti HCV-genotyypeistä 1b, 2a, 3a ja 4a peräisin olleen rekombinantin NS5B:n polymeraasiaktiivisuutta ja sen 50 % estopitoisuus (IC_{50}) vaihteli välillä 0,7-2,6 µM. GS-461203 (sofosbuviirin aktiivinen metaboliitti) ei ole ihmisen DNA- ja RNA-polymeraasien estäjä eikä mitokondrioiden RNA:n polymeraasin estäjä.

Antiviraalinen aktiivisuus

HCV-replikonimäärityksissä sofosbuviirin efektiivisen pitoisuuden (EC_{50}) arvot verrattuna täyspitkiin replikoneihin genotyypeistä 1a, 1b, 2a, 3a ja 4a olivat 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 ja 0,04 µM tässä järjestyksessä ja sofosbuviirin EC_{50}-arvot verrattuna NS5B:tä koodaaviin kimeerisiin 1b-replikoneihin genotyypistä 2b, 5a tai 6a olivat 0,014-0,015 µM. Sofosbuviirin keskimääräinen ± SD EC_{50}-arvo verrattuna kliinisistä isolaateista saatuihin, NS5B-sekvenssejä koodaaviin kimeerisiin replikoneihin oli 0,068 ± 0,024 µM genotyypin 1a osalta (n = 67), 0,11 ± 0,029 µM genotyypin 1b osalta (n = 29), 0,035 ± 0,018 µM genotyypin 2 osalta (n = 15) ja 0,085 ± 0,034 µM genotyypin 3a osalta (n = 106). Näissä määrityksissä sofosbuviirin antiviraalinen aktiivisuus *in vitro* vähemmän yleisiä genotyyppejä 4, 5 ja 6 vastaan oli samanlainen kuin genotyyppien 1, 2 ja 3 kohdalla havaittu aktiivisuus.

Ihmisen 40 % seerumilla ei ollut vaikutusta sofosbuviirin aktiivisuuteen HCV-virusta vastaan.

Resistenssi

Soluviljelyssä
HCV-replikoneja, joiden sofosbuviiriherkkyys on alentunut, on valittu soluviljelyyn useiden genotyyppien osalta, mukaan lukien 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a. Alentunut herkkyys sofosbuviirille liitettiin primaariseen NS5B-substituutioon S282T kaikissa tutkituissa replikonigenotyypeissä.

S282T-substituution paikkaohjattu mutageneesi 8 genotyypin replikoneissa tuotti 2-18-kertaisesti alentuneen sofosbuviiriherkkyyden ja vähensi virusten replikaatiokapasiteettia 89–99 prosentilla verrattuna vastaavaan villityyppiin. Biokemiallisissa testeissä genotyypeistä 1b, 2a, 3a ja 4a saatu, S282-substituutiota ilmentävä rekombinantti NS5B-polymeraasi osoitti alentunutta GS-461203-herkkyyttä verrattuna vastaaviin villityyppeihin.

Kliinisissä tutkimuksissa – aikuiset
Yhdistetyssä analyysissä, jossa 991 potilasta sai sofosbuviiria faasin 3 tutkimuksissa, 226 potilasta oli otettavissa resistenssianalyysiin seuraavista syistä: hoito oli virologisesti epäonnistunut tai he olivat lopettaneet tutkimuslääkkeen varhain ja HCV-RNA oli > 1 000 IU/ml. Lähtötilanteen jälkeisiä NS5B-sekvenssejä oli käytettävissä 225 potilaalta 226:sta, ja näistä potilaista 221:ltä oli käytettävissä syväsekvensointitietoja (määrityksessä 1 %:n raja-arvo). Sofosbuviiriresistenssiin liittyvää S282T-substituutiota ei todettu yhdelläkään näistä potilaista syväsekvensoinnin tai populaatiosekvensoinnin avulla. NS5B-polymeraasin S282T-substituutio havaittiin yhdellä potilaalla, joka sai Sovaldi-monoterapiaa faasin 2 tutkimuksessa. Tällä potilaalla oli < 1 % HCV S282T lähtötilanteessa ja hänelle kehittyi S282T (> 99 %) 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen, mikä johti sofosbuviirin EC_{50}-arvon 13,5-kertaiseen muutokseen ja vähensi virusten replikaatiokapasiteettia. S282T-substituutio palasi villityypiksi seuraavien 8 viikon aikana eikä ollut enää havaittavissa syväsekventoinnilla 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä.

Kaksi NS5B-substituutiota, L159F ja V321A, havaittiin useiden genotyypin 3 HCV-infektiopotilaiden hoidon päättymisen jälkeisistä relapsinäytteissä faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavien isolaattien fenotyyppisessä sofosbuviiri- tai ribaviriiniherkkyydessä ei havaittu muutosta näillä substituutioilla. Lisäksi havaittiin S282R- ja L320F-substituutioita käytettäessä syväsekventointia osittaisen hoitovasteen saavuttaneella potilaalla ennen siirtoleikkausta. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Lähtötilanteen HCV-polymorfismien vaikutus hoidon lopputulokseen

Aikuispotilaat
Lähtötilanteen NS5B-sekvenssit saatiin faasin 3 tutkimuksista 1 292 potilaalta populaatiosekvansoinnilla eikä S282T-substituutiota havaittu yhdelläkään potilaalla, jolla oli käytettävissä oleva lähtötilanteen sekvenssi. Analyysissa, jossa arvioitiin lähtötilanteen polymorfismien vaikutusta hoidon lopputulokseen, ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä minkään HCV NS5B-variantin lähtötilanteessa esiintymisen ja hoidon lopputuloksen välillä.

Pediatriset potilaat
NS5B RAV -varianttien olemassaolo ei vaikuttanut hoidon lopputulokseen; kaikki potilaat, joilla oli lähtötilanteessa NS5B-nukleosidiestäjien RAV-variantteja, saavuttivat SVR:n sofosbuviirihoidon jälkeen.

Ristiresistenssi

Sofosbuviiriresistenssiin liittyviä S282T-substituutioita ilmentävät HCV-replikonit olivat täysin herkkiä HCV-lääkkeiden muille luokille. Sofosbuviiri säilytti aktiivisuuden NS5B-substituutioita L159F ja L320F vastaan, jotka on liitetty resistenssiin muille nukleosidiestäjille. Sofosbuviiri oli täysin aktiivinen sellaisia substituutioita vastaan, jotka on liitetty resistenssiin muille suoravaikutteisille eri vaikutusmekanismein toimiville viruslääkkeille, kuten esimerkiksi ei-nukleosidisille NS5B-estäjille, NS3proteaasinestäjille and NS5A-estäjille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sofosbuviirin tehoa arvioitiin viidessä faasin 3 tutkimuksessa kaikkiaan 1 568 aikuispotilaalla, joilla oli jokin kroonisen hepatiitti C:n genotyypeistä 1-6. Yksi tutkimus suoritettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli kroonisen hepatiitti C:n genotyyppi 1, 4, 5 tai 6, antaen sofosbuviiria yhdessä peginterferoni alfa 2a:n ja ribaviriinin kanssa. Neljä muuta tutkimusta suoritettiin potilailla, joilla oli kroonisen hepatiitti C:n genotyyppi 2 tai 3, ja joissa sofosbuviiria

annettiin yhdessä ribaviriinin kanssa. Näistä tutkimuksista yksi suoritettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla, yksi interferonin suhteen intoleranteilla, sopimattomilla tai haluttomilla potilailla, yksi aiemmin interferonipohjaista hoitoa saaneilla potilailla ja yksi potilailla riippumatta heidän aiemmasta hoitohistoriastaan tai siitä, voivatko he saada interferonihoitoa. Näihin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli kompensoitunut maksasairaus, mukaan lukien kirroosi. Sofosbuviiria annettiin kerran vuorokaudessa 400 mg:n annoksena. Ribaviriiniannos määräytyi painon mukaan ollen 1 000-1 200 mg päivittäin kahteen annokseen jaettuna ja peginterferoni alfa 2a:n annos tarvittaessa oli 180 µg viikossa. Hoidon kesto oli jokaisessa tutkimuksessa ennalta määrätty, eivätkä potilaiden HCV-RNA-pitoisuudet vaikuttaneet siihen (ei vasteen ohjaamaa algoritmia).

Plasman HCV-RNA-arvot mitattiin kliinisten tutkimusten aikana käyttäen High Pure System -järjestelmän kanssa käytettävää COBAS TaqMan HCV -testiä (versio 2.0). Määrityksen alempi kvantifiointiraja (*lower limit of quantification*, LLOQ) oli 25 IU/ml. Ensisijainen päätetapahtuma, jonka avulla pyrittiin määrittämään HCV:n paranemisprosentti kaikkien tutkimusten osalta, oli pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (*sustained virologic response*, SVR), joka määriteltiin seuraavasti: HCV-RNA alle LLOQ:n 12 viikon kohdalla hoidon päätyttyä (SVR12).

Kliiniset tutkimukset potilailla joilla on genotyypin 1, 4, 5 ja 6 krooninen hepatiitti C

Aiemmin hoitamattomat aikuispotilaat - NEUTRINO (tutkimus 110)
NEUTRINO oli avoin, yksihaarainen tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikkoa kestänyttä sofosbuviirin, peginterferoni alfa 2a:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli genotyypin 1, 4, 5 tai 6 HCV-infektio.

Hoidettujen potilaiden (n = 327) mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihtelualue: 19–70); 64 % potilaista oli miehiä; 79 % valkoihoisia; 17 % mustaihoisia; 14 % latinalaisamerikkalaisia; painoindeksin keskiarvo oli 29 kg/m^2 (vaihtelualue: 18–56 kg/m^2); 78 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 $\log_{10}$ IU/ml; 17 %:lla oli kirroosi; 89 %:lla oli HCV-genotyyppi 1 ja 11 %:lla oli HCV:n genotyyppi 4, 5 tai 6. Taulukosta 7 nähdään sofosbuviiri + peginterferoni alfa + ribaviriini -hoitoryhmän hoitovasteet.

Taulukko 7: Hoitovasteet NEUTRINO-tutkimuksessa

	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa (n = 327)
Kokonais-SVR12	91 % (296/327)
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta	
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/327
Relapsi[a]	9 % (28/326)
Muu[b]	1 % (3/327)

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Valikoitujen alaryhmien hoitovasteet esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8: Valikoitujen alaryhmien SVR12-vasteet NEUTRINO-tutkimuksessa

	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa (n = 327)
Genotyyppi	
Genotyyppi 1	90 % (262/292)
Genotyyppi 4, 5 tai 6	97 % (34/35)
Kirroosi	
Ei	93 % (253/273)
Kyllä	80 % (43/54)
Rotu	
Musta	87 % (47/54)
Muu kuin musta	91 % (249/273)

SVR12-vasteet olivat yhtä korkeat potilailla, joilla oli lähtötilanteessa IL28B C/C-alleeli [94/95 (99 %)] ja joilla oli muu kuin C/C (C/T tai T/T) -alleeli [202/232 (87 %)].

27/28 potilasta, joilla oli genotyypin 4 HCV-infektio, saavutti SVR12:n. Yksi potilas, jolla oli genotyyppi 5, ja kaikki 6 potilasta, joilla oli tässä tutkimuksessa genotyypin 6 HCV-infektio, saavuttivat SVR12:n.

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on genotyypin 2 ja 3 krooninen hepatiitti C

Aiemmin hoitamattomat aikuiset - FISSION (tutkimus 1231)
FISSION oli satunnaistettu, avoin, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin 12 viikon sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoa 24 viikon peginterferoni alfa 2a- ja ribaviriinihoitoon aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli genotyypin 2 tai 3 HCV-infektio. Sofosbuviiri + ribaviriinihaarassa ribaviriiniannos määräytyi painon mukaan ollen 1 000-1 200 mg/vrk ja peginterferoni alfa 2a + ribaviriinihaarassa 800 mg/vrk painosta riippumatta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 ja stratifioitiin kirroosin (esiintyminen *versus* puuttuminen), HCV:n genotyypin (2 *versus* 3) ja lähtötilanteen HCV-RNA-tason (< 6 $\log_{10}$ IU/ml *versus* ≥ 6 $\log_{10}$ IU/ml) perusteella. Potilaat, joiden HCV-genotyyppi oli 2 tai 3, otettiin mukaan tutkimukseen suunnilleen suhteessa 1:3.

Hoidettujen potilaiden (n = 499) mediaani-ikä oli 50 vuotta (vaihtelualue: 19–77); 66 % potilaista oli miehiä; 87 % valkoihoisia; 3 % mustaihoisia; 14 % latinalaisamerikkalaisia; painoindeksin keskiarvo oli 28 kg/m^2 (vaihtelualue: 17–52 kg/m^2); 57 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 $\log_{10}$ IU/ml; 20 %:lla oli kirroosi; 72 %:lla oli HCV-genotyyppi 3. Taulukosta 9 nähdään sofosbuviiri + ribaviriini ja peginterferoni alfa + ribaviriini -hoitoryhmien hoitovasteet.

Taulukko 9: Hoitovasteet FISSION-tutkimuksessa

	SOF+RBV 12 viikkoa (n = 256)[a]	**PEG+RBV 24 viikkoa (n = 243)**
Kokonais-SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotyyppi 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotyyppi 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Relapsi[b]	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Muu[c]	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. Tehoanalyysi sisältää 3 potilasta, joilla on rekombinantti genotyypin 2/1 HCV-infektio.
b. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
c. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Kokonais-SVR12-vasteiden ero sofosbuviiri + ribaviriinihoitoryhmän ja peginterferon alfa + ribaviriinihoitoryhmän välillä oli 0,3 % (95 %:n luottamusväli: -7,5 %-8,0 %) ja tutkimus täytti ennalta määritetyn yhdenvertaisuuden kriteerin.

Kirroosia sairastavien potilaiden hoitovasteet lähtötilanteessa on esitetty taulukossa 10 HCV-genotyypeittäin.

Taulukko 10: SVR12-vasteet kirroosin ja genotyypin mukaan FISSION-tutkimuksessa

	Genotyyppi 2		**Genotyyppi 3**	
	SOF+RBV 12 viikkoa (n = 73)[a]	**PEG+RBV 24 viikkoa (n = 67)**	**SOF+RBV 12 viikkoa (n = 183)**	**PEG+RBV 24 viikkoa (n = 176)**
Kirroosi				
Ei	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Kyllä	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

a. Tehoanalyysi sisältää 3 potilasta, joilla on rekombinantti genotyypin 2/1 HCV-infektio.

Interferonin suhteen intolerantit, sopimattomat tai haluttomat aikuiset - POSITRON (tutkimus 107)
POSITRON oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa tutkittiin 12 viikon sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoa (n = 207) verrattuna lumelääkkeeseen (n = 71) potilailla, jotka ovat interferonin suhteen intolerantteja, sopimattomia tai haluttomia. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:1 ja stratifioitiin kirroosin perusteella (esiintyminen *versus* puuttuminen).

Hoidettujen potilaiden (n = 278) mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihtelualue: 21–75); 54 % potilaista oli miehiä; 91 % valkoihoisia; 5 % mustaihoisia; 11 % latinalaisamerikkalaisia; painoindeksin keskiarvo oli 28 kg/m^2 (vaihtelualue: 18–53 kg/m^2); 70 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 $\log_{10}$ IU/ml; 16 %:lla oli kirroosi; 49 %:lla oli HCV-genotyyppi 3. Potilaiden, jotka olivat interferonin suhteen intolerantteja, sopimattomia tai haluttomia, osuudet olivat vastaavasti 9 %, 44 % ja 47 %. Useimmat potilaista eivät olleet saaneet aiemmin HCV-hoitoa (81,3 %). Taulukosta 11 nähdään sofosbuviiri- + ribaviriinihoitoryhmän ja lumelääkeryhmän hoitovasteet.

Taulukko 11: Hoitovasteet POSITRON-tutkimuksessa

	SOF+RBV 12 viikkoa (n = 207)	**Lumelääke 12 viikkoa (n = 71)**
Kokonais-SVR12	78 % (161/207)	0/71
Genotyyppi 2	93 % (101/109)	0/34
Genotyyppi 3	61 % (60/98)	0/37
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/207	97 % (69/71)
Relapsi[a]	20 % (42/205)	0/0
Muu[b]	2 % (4/207)	3 % (2/71)

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Sobosbuviiri- ja ribaviriinihoitoryhmän SVR12-vaste oli tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,001$).

Taulukossa 12 nähdään genotyypeittäin kirroosin ja interferonin luokitteluun perustuva alaryhmäanalyysi.

Taulukko 12: Valikoitujen alaryhmien SVR12-vasteet genotyypeittäin POSITRON-tutkimuksessa

	SOF+RBV 12 viikkoa	
	Genotyyppi 2 (n = 109)	**Genotyyppi 3 (n = 98)**
Kirroosi		
Ei	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Kyllä	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Interferoni-luokitus		
Sopimaton	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Intolerantti	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Haluton	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Aiemmin hoitoa saaneet aikuiset - FUSION (tutkimus 108)
FUSION oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa tutkittiin 12 tai 16 viikkoa kestänyttä sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoa potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR-vastetta aikaisemmalla interferonipohjaisella hoidolla (relapsoijat ja hoitoon reagoimattomat). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 ja stratifioitiin kirroosin (esiintyminen *versus* puuttuminen) ja HCV-genotyypin (2 *versus* 3) perusteella.

Hoidettujen potilaiden (n = 201) mediaani-ikä oli 56 vuotta (vaihtelualue: 24–70); 70 % potilaista oli miehiä; 87 % valkoihoisia; 3 % mustaihoisia; 9 % latinalaisamerikkalaisia; painoindeksin keskiarvo oli 29 kg/m^2 (vaihtelualue: 19–44 kg/m^2); 73 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 $\log_{10}$ IU/ml; 34 %:lla oli kirroosi; 63 %:lla oli HCV-genotyyppi 3. Relapseja oli aikaisemmin ollut 75 %:lla. Taulukosta 13 nähdään sofosbuviiri- + ribaviriinihoitoryhmien hoitovasteet 12 viikon ja 16 viikon hoidon osalta.

Taulukko 13: Hoitovasteet FUSION-tutkimuksessa

	SOF+RBV 12 viikkoa (n = 103)[a]	**SOF+RBV 16 viikkoa (n = 98)[a]**
Kokonais-SVR12	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotyyppi 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotyyppi 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/103	0/98
Relapsi[b]	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Muu[c]	3 % (3/103)	0/98

a. Tehoanalyysi sisältää 6 potilasta, joilla on rekombinantti genotyypin 2/1 HCV-infektio.
b. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
c. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Taulukossa 14 nähdään alaryhmäanalyysi genotyypeittäin kirroosin ja aiemman HCV-hoidon aikaansaaman vasteen mukaan luokiteltuna.

Taulukko 14: Valikoitujen alaryhmien SVR12-vasteet genotyypeittäin FUSION-tutkimuksessa

	Genotyyppi 2		Genotyyppi 3	
	SOF+RBV 12 viikkoa (n = 39)	**SOF+RBV 16 viikkoa (n = 35)**	**SOF+RBV 12 viikkoa (n = 64)**	**SOF+RBV 16 viikkoa (n = 63)**
Kirroosi				
Ei	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Kyllä	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Aiemman HCV-hoidon aikaansaama vaste				
Relapsoija	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Hoitoon reagoimaton	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoitoa saaneet aikuiset - VALENCE (tutkimus 133)
VALENCE oli faasin 3 tutkimus, jossa arvioitiin sofosbuviirin käyttöä yhdessä painon mukaan määräytyvän ribaviriiniannoksen kanssa genotyypin 2 tai 3 HCV-infektion hoidossa aiemmin hoitamattomilla potilailla tai potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR-vastetta aikaisemmalla interferonipohjaisella hoidolla, mukaan lukien potilaat, joilla oli kompensoitunut kirroosi. Tutkimuksessa oli tarkoitus verrata sofosbuviiria ja ribaviriinia lumelääkkeeseen 12 viikon ajan. Ilmaantuneiden tietojen perusteella sokkoutus kuitenkin purettiin ja kaikilla genotyypin 2 HCV-potilailla jatkettiin sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoa 12 viikon ajan, kun taas genotyypin 3 HCV-potilaiden hoitoa pidennettiin 24 viikkoon. Muutoshetkellä yksitoista genotyypin 3 HCV-potilasta oli jo saanut 12 viikon ajan sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoa.

Hoidettujen potilaiden (n = 419) mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihtelualue: 19–74); 60 % potilaista oli miehiä; painoindeksin mediaani oli 25 kg/m^2 (vaihtelualue: 17–44 kg/m^2); lähtötilanteen HCV-RNA-tason keskiarvo oli 6,4 $\log_{10}$ IU/ml; 21 %:lla oli kirroosi; 78 %:lla oli HCV-genotyyppi 3. Relapseja oli aikaisemmin ollut 65 %:lla. Taulukosta 15 nähdään sofosbuviiri + ribavariinihoitoryhmien hoitovasteet 12 viikon ja 24 viikon hoidon osalta.

Lumelääkettä saavat potilaat eivät ole mukana taulukoissa, koska kukaan heistä ei saavuttanut SVR12-vastetta.

Taulukko 15: Hoitovasteet VALENCE-tutkimuksessa

	Genotyyppi 2 SOF+RBV 12 viikkoa (n = 73)	**Genotyyppi 3 SOF+RBV 12 viikkoa (n = 11)**	**Genotyyppi 3 SOF+RBV 24 viikkoa (n = 250)**
Kokonais-SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta			
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Relapsi[a]	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Muu[b]	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Taulukossa 16 nähdään alaryhmäanalyysi genotyypeittäin kirroosin ja aiemman HCV-hoidon altistuksen mukaan luokiteltuna.

Taulukko 16: Valikoitujen alaryhmien SVR12-vasteet genotyypeittäin VALENCE-tutkimuksessa

	Genotyyppi 2 SOF+RBV 12 viikkoa (n = 73)	Genotyyppi 3 SOF+RBV 24 viikkoa (n = 250)
Aiemmin hoitamattomat	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Ei-kirroottinen	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Kirroottinen	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Aiemmin hoitoa saaneet	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Ei-kirroottinen	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Kirroottinen	88 % (7/8)	60 % (27/45)

SVR12:n ja SVR24:n välinen yhtäpitävyys
SVR12:n ja SVR24:n (SVR 24 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen) välinen yhtäpitävyys hoidon jälkeen, jossa sofosbuviiria käytettiin yhdessä ribaviriinin tai ribaviriinin ja pegyloidun interferonin kanssa, osoittaa, että positiivinen ennustearvo on 99 % ja negatiivinen ennustearvo on 99 %.

Kliininen teho ja turvallisuus erityisryhmissä

Aikuispotilaat, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio - PHOTON-1 (tutkimus 123)
Sofosbuviiria tutkittiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin 12 tai 24 viikon sofosbuviiri- ja ribaviriinihoidon tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli genotyypin 1, 2 tai 3 krooninen hepatiitti C ja samanaikainen HIV-1-infektio. Genotyypin 2 ja 3 potilaat olivat joko aiemmin hoitamattomia tai hoitoa saaneita, kun taas genotyypin 1 potilaat olivat aiemmin hoitamattomia. Hoidon kesto oli 12 viikkoa aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli genotyypin 2 tai 3 HCV-infektio, ja 24 viikkoa aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli genotyypin 3 HCV-infektio, sekä potilailla, joilla oli genotyypin 1 HCV-infektio. Potilaat saivat 400 mg sofosbuviiria ja painon määrittämän annoksen ribaviriiniä (1 000 mg potilaille, joiden paino oli < 75 kg ja 1 200 mg potilaille, joiden paino oli ≥ 75 kg). Potilaita ei joko hoidettu retroviruslääkkeillä (CD4+ -solujen määrä > 500 solua/mm^3) tai heillä oli virologisesti vaimennettu HIV-1-tartunta (CD4+ -solujen määrä > 200 solua/mm^3). Lähtötilanteessa 95 % potilaista sai hoitoa retroviruslääkkeillä. Alustavat SVR12-tiedot ovat saatavilla 210 potilaalta.

Taulukossa 17 nähdään hoitovasteet genotyypin ja aiemman HCV-hoidon altistuksen mukaan luokiteltuna.

Taulukko 17: Hoitovasteet PHOTON-1-tutkimuksessa

	Genotyyppi 2/3 aiemmin hoitamattomat SOF+RBV 12 viikkoa (n = 68)	Genotyyppi 2/3 aiemmin hoitoa saaneet SOF+RBV 24 viikkoa (n = 28)	Genotyyppi 1 aiemmin hoitamattomat SOF+RBV 24 viikkoa (n = 114)
Kokonais-SVR12	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta			
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Relapsi[a]	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Muu[b]	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Taulukossa 18 nähdään alaryhmäanalyysi genotyypeittäin kirroosin mukaan luokiteltuna.

Taulukko 18: Valikoitujen alaryhmien SVR12-vasteet genotyypeittäin PHOTON-1-tutkimuksessa

	HCV-genotyyppi 2		HCV-genotyyppi 3	
	SOF+RBV 12 viikkoa AH (n = 26)	**SOF+RBV 24 viikkoa AHS (n = 15)**	**SOF+RBV 12 viikkoa AH (n = 42)**	**SOF+RBV 24 viikkoa AHS (n = 13)**
Kaikki	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Ei kirroosia	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Kirroosi	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

AH = aiemmin hoitamattomat; AHS = aiemmin hoitoa saaneet.

Maksansiirtoa odottavat aikuispotilaat - tutkimus 2025
Sofosbuviiria tutkittiin maksansiirtoa odottavilla HCV-infektiopotilailla avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin siirtoleikkauksen jälkeisen HCV-uusintainfektion ehkäisemiseksi ennen siirtoleikkausta annetun sofosbuviirin and ribaviriinin tehoa ja turvallisuutta. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli siirtoleikkauksen jälkeinen virologinen vaste (*post-transplant virologic response*, pTVR; HCV-RNA < LLOQ 12 viikkoa siirtoleikkauksen jälkeen). Genotyypistä riippumatta HCV-infektiopotilaille, joilla oli hepatosellulaarinen karsinooma (HCC) ja jotka täyttivät MILAN-kriteerit, annettiin 400 mg sofosbuviiria ja 1 000-1 200 mg ribaviriinia päivittäin enintään 24 viikon ajan, joka sittemmin muutettiin 48 viikoksi, tai siirtoleikkaukseen asti, riippuen siitä, mikä saavutettiin ensin. 61 potilaalla, jotka saivat sofosbuviiria ja ribaviriinia, suoritettiin välianalyysi; valtaosalla potilaista oli HCV-genotyyppi 1, 44 potilasta oli CPT-luokassa A ja 17 potilasta oli CPT-luokassa B. Näistä 61 potilaasta 44:lle tehtiin maksansiirto enintään 48 sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoviikon jälkeen; 41 potilaalla HCV-RNA oli < LLOQ siirtoleikkauksen ajankohtana. 41 siirtoleikkauspotilaan, joilla HCV-RNA oli < LLOQ, virologinen vaste esitetään taulukossa 19. Siirtoleikkausta edeltäneen virussupression kesto oli pTVR:n tärkein ennustava tekijä niillä potilailla, joilla HCV-RNA oli < LLOQ siirtoleikkauksen ajankohtana.

Taulukko 19: Virologinen vaste siirtoleikkauksen jälkeen potilailla, joilla HCV-RNA oli < LLOQ maksansiirtoleikkauksen ajankohtana

	Viikko 12 siirtoleikkauksen jälkeen (pTVR)[b]
Virologinen vaste arvioitavissa olleilla potilailla[a]	23/37 (62 %)

a. Arvioitavissa olleiksi potilaiksi määriteltiin ne, jotka olivat saavuttaneet tietyn ajankohdan välianalyysin suorittamisajankohtana.
b. pTVR: siirtoleikkauksen jälkeinen virologinen vaste (HCV-RNA oli < LLOQ 12 viikkoa leikkauksen jälkeen).

Niillä potilailla, jotka lopettivat hoidon protokollan mukaan 24 viikon jälkeen, relapsien osuus oli 11/15.

Aikuiset maksansiirtopotilaat – tutkimus 0126
Sofosbuviiria tutkittiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin 24 viikkoa kestäneen sofosbuviiri- ja ribaviriinihoidon tehoa ja turvallisuutta maksansiirron saaneilla potilailla, joilla oli krooninen hepatiitti C -infektio. Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joille oli tehty maksansiirto 6-150 kuukautta ennen seulontaa. Potilailla oli seulonnassa HCV RNA vähintään 10^4 IU/ml ja dokumentoitua näyttöä kroonisesta HCV-infektiosta ennen maksansiirtoa. Ribaviriinin aloitusannos oli 400 mg, joka annettiin kahteen vuorokausiannokseen jaettuna. Jos potilaiden hemoglobiiniarvo pysyi vähintään tasolla 12 g/dl, ribaviriiniannosta nostettiin viikoilla 2, 4 ja sen jälkeen enintään 4 viikon välein, kunnes sopiva painonmukainen annos saavutettiin (1 000 mg vuorokaudessa alle75 kg painaville potilaille, 1 200 mg vuorokaudessa vähintään 75 kg painaville potilaille). Ribaviriiniannoksen mediaani oli 600 mg-800 mg vuorokaudessa viikoilla 4-24.

Tutkimukseen otettiin 40 potilasta (33:lla oli genotyypin 1 HCV-infektio, kuudella genotyypin 3 HCV-infektio ja yhdellä genotyypin 4 HCV-infektio). Näistä 35:lla potilaalla interferonipohjainen hoito oli aiemmin epäonnistunut ja 16:lla oli kirroosi. SVR12-vasteen saavutti 28 potilasta 40:stä (70 %): genotyypin 1 HCV-infektiota sairastavista potilaista SVR12:n saavutti 22/33 (73 %), genotyypin 3 potilaista 6/6 (100 %) ja genotyypin 4 potilaista 0/1 (0 %). Kaikki SVR12-vasteen saavuttaneet potilaat saavuttivat SVR24- ja SVR48-vasteen.

Tulosten yhteenveto hoidon ja sen keston mukaan luokiteltuna, tutkimusten vertailu

Seuraavissa taulukoissa (taulukot 20–23) esitetään faasin 2 ja faasin 3 tutkimusten annostusta koskevat tiedot, joita kliinikot voivat käyttää apunaan määrittäessään potilaalle parhaiten sopivaa hoitoa.

Taulukko 20: Tulokset hoidon ja sen keston mukaan luokiteltuna, genotyypin 1 HCV-infektiota koskevien tutkimusten vertailu

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
Aiemmin hoitamattomat[a] (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki	90 % (262/292)
		Genotyyppi 1a	92 % (206/225)
		Genotyyppi 1b	83 % (55/66)
		Ei kirroosia	93 % (253/273)
		Kirroosi	80 % (43/54)
Aiemmin hoitamattomat, joilla on samanaikainen HIV-infektio (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki	76 % (87/114)
		Genotyyppi 1a	82 % (74/90)
		Genotyyppi 1b	54 % (13/24)
		Ei kirroosia	77 % (84/109)
		Kirroosi	60 % (3/5)
Aiemmin hoitamattomat (QUANTUM[b] ja 11-1-0258[b])	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki[c]	65 % (104/159)
		Genotyyppi 1a[c]	69 % (84/121)
		Genotyyppi 1b[c]	53 % (20/38)
		Ei kirroosia[c]	68 % (100/148)
		Kirroosi[c]	36 % (4/11)

n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla on SVR12-vaste; N = ryhmän potilaiden kokonaislukumäärä.

a. Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, joilla on genotyypin 1 HCV-infektio, ei ole tietoja yhdistelmällä sofosbuviiri, peginterferoni alfa ja ribaviriini. Näiden potilaiden hoitamista ja sofosbuviiri-, peginterferoni alfa- ja ribaviriinihoidon keston mahdollista pidentämistä yli 12 viikon ja enintään 24 viikkoon on harkittava; etenkin niillä alaryhmillä, joilla on yksi tai useampia interferonipohjaisten hoitojen matalampaan vasteeseen aiemmin liitettyjä tekijöitä (ei aiempaa hoitovastetta peginterferoni alfan ja ribaviriinin yhdistelmähoidolle, pitkälle edennyt fibroosi/kirroosi, korkea lähtötason viruskonsentraatio, musta rotu, IL28B:n ei-CC-genotyyppi).
b. Nämä ovat eksploratiivisia tai faasin 2 tutkimuksia. Tuloksia on tulkittava varoen, sillä potilasmäärät ovat pieniä ja potilasvalinta saattaa vaikuttaa SVR-vasteisiin.
c. Yhteenveto molemmista tutkimuksista.

Taulukko 21: Tulokset hoidon ja sen keston mukaan luokiteltuna, genotyypin 2 HCV-infektiota koskevien tutkimusten vertailu

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
Aiemmin hoitamattomat (FISSION)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	95 % (69/73)
		Ei kirroosia	97 % (59/61)
		Kirroosi	83 % (10/12)
Interferonin suhteen intolerantit, sopimattomat tai haluttomat (POSITRON)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	93 % (101/109)
		Ei kirroosia	92 % (85/92)
		Kirroosi	94 % (16/17)
Aiemmin hoitoa saaneet (FUSION)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	82 % (32/39)
		Ei kirroosia	90 % (26/29)
		Kirroosi	60 % (6/10)
Aiemmin hoitamattomat (VALENCE)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	97 % (31/32)
		Ei kirroosia	97 % (29/30)
		Kirroosi	100 % (2/2)

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
Aiemmin hoitoa saaneet (VALENCE)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	90 % (37/41)
		Ei kirroosia	91 % (30/33)
		Kirroosi	88 % (7/8)
Aiemmin hoitoa saaneet (FUSION)	SOF+RBV 16 viikkoa	Kaikki	89 % (31/35)
		Ei kirroosia	92 % (24/26)
		Kirroosi	78 % (7/9)
Aiemmin hoitamattomat, joilla on samanaikainen HIV-infektio (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	88 % (23/26)
		Ei kirroosia	88 % (22/25)
		Kirroosi	100 % (1/1)
Aiemmin hoitoa saaneet, joilla on samanaikainen HIV-infektio (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki[a]	93 % (14/15)
		Ei kirroosia[a]	92 % (12/13)
		Kirroosi[a]	100 % (2/2)
Aiemmin hoitamattomat (ELECTRON[b] and PROTON[b])	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki[c]	96 % (25/26)
Aiemmin hoitoa saaneet (LONESTAR-2[b])	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki	96 % (22/23)
		Ei kirroosia	100 % (9/9)
		Kirroosi	93 % (13/14)

n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla on SVR12-vaste; N = ryhmän potilaiden kokonaislukumäärä.

a. Nämä tiedot ovat alustavia.
b. Nämä ovat eksploratiivisia tai faasin 2 tutkimuksia. Tuloksia on tulkittava varoen, sillä potilasmäärät ovat pieniä ja potilasvalinta saattaa vaikuttaa SVR-vasteisiin. ELECTRON-tutkimuksessa (N = 11) peginterferoni alfaa annettiin 4-12 viikkoa yhdessä sofosbuviirin + ribaviriinin kanssa.
c. Kaikki näihin kahteen tutkimukseen osallistuvista potilaista olivat ei-kirroottisia.

Taulukko 22: Tulokset hoidon ja sen keston mukaan luokiteltuna, genotyypin 3 HCV-infektiota koskevien tutkimusten vertailu

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
Aiemmin hoitamattomat (FISSION)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	56 % (102/183)
		Ei kirroosia	61 % (89/145)
		Kirroosi	34 % (13/38)
Interferonin suhteen intolerantit, sopimattomat tai haluttomat (POSITRON)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	61 % (60/98)
		Ei kirroosia	68 % (57/84)
		Kirroosi	21 % (3/14)
Aiemmin hoitoa saaneet (FUSION)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	30 % (19/64)
		Ei kirroosia	37 % (14/38)
		Kirroosi	19 % (5/26)
Aiemmin hoitoa saaneet (FUSION)	SOF+RBV 16 viikkoa	Kaikki	62 % (39/63)
		Ei kirroosia	63 % (25/40)
		Kirroosi	61 % (14/23)
Aiemmin hoitamattomat (VALENCE)	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki	93 % (98/105)
		Ei kirroosia	94 % (86/92)
		Kirroosi	92 % (12/13)
Aiemmin hoitoa saaneet (VALENCE)	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki	77 % (112/145)
		Ei kirroosia	85 % (85/100)
		Kirroosi	60 % (27/45)
Aiemmin hoitamattomat, joilla on samanaikainen HIV-infektio (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	67 % (28/42)
		Ei kirroosia	67 % (24/36)
		Kirroosi	67 % (4/6)
Aiemmin hoitoa saaneet, joilla on samanaikainen HIV-infektio (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki[a]	92 % (12/13)
		Ei kirroosia[a]	100 % (8/8)
		Kirroosi[a]	80 % (4/5)
Aiemmin hoitamattomat (ELECTRON[b] and PROTON[b])	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki[c]	97 % (38/39)

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
Aiemmin hoitoa saaneet (LONESTAR-2[b])	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki	83 % (20/24)
		Ei kirroosia	83 % (10/12)
		Kirroosi	83 % (10/12)

n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla on SVR12-vaste; N = ryhmän potilaiden kokonaislukumäärä.
a. Nämä tiedot ovat alustavia.
b. Nämä ovat eksploratiivisia tai faasin 2 tutkimuksia. Tuloksia on tulkittava varoen, sillä potilasmäärät ovat pieniä ja potilasvalinta saattaa vaikuttaa SVR-vasteisiin. ELECTRON-tutkimuksessa (N = 11) peginterferoni alfaa annettiin 4-12 viikkoa yhdessä sofosbuviirin + ribaviriinin kanssa.
c. Kaikki näihin kahteen tutkimukseen osallistuvista potilaista olivat ei-kirroottisia.

Taulukko 23: Tulokset hoidon ja sen keston mukaan luokiteltuna, genotyyppien 4, 5 ja 6 HCV-infektiota koskevien tutkimusten vertailu

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
Aiemmin hoitamattomat (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki	97 % (34/35)
		Ei kirroosia	100 % (33/33)
		Kirroosi	50 % (1/2)

n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla on SVR12-vaste; N = ryhmän potilaiden kokonaislukumäärä.

Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt
Tutkimus 0154 oli avoin kliininen tutkimus, jossa arvioitiin sofosbuviirin turvallisuutta ja tehoa yhdessä ribaviriinin kanssa 24 viikon ajan annettuna 20 potilaalle, joilla oli genotyypin 1 tai 3 HCV-infektio ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, joka ei edellyttänyt dialyysiä. SVR12:n saavutti 40 % loppuvaiheen munuaistautia sairastavista potilaista, jotka saivat sofosbuviiria 200 mg yhdessä ribaviriinin kanssa ja 60 % niistä potilaista, jotka saivat 400 mg sofosbuviiria yhdessä ribaviriinin kanssa. Lisäksi tutkimuksessa 0154 arvioitiin ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa 12 viikon ajan annettuna 18 potilaalle, joilla oli genotyypin 1 HCV-infektio ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, joka ei edellyttänyt dialyysiä. Lähtötilanteessa kahdella potilaalla oli kirroosi ja keskimääräinen eGFR oli 24,9 ml/min (vaihteluväli 9,0–39,6). Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää saaneista potilaista 100 % (18/18) saavutti SVR12:n.

Tutkimus 4063 oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin sofosbuviirin ja ledipasviirin kiinteäannoksista yhdistelmää 95 potilaalla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti. SVR:n saavutti 93 % potilaista (42/45) 8 viikon ajan ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää saaneessa ryhmässä, 100 % potilaista (31/31) 12 viikon ajan ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 79 % potilaista (15/19) 24 viikon ajan ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Niistä seitsemästä potilaasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, yhdelläkään ei ilmennyt virologista epäonnistumista tai relapsia.

Tutkimus 4062 oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin sofosbuviirin ja velpatasviirin kiinteäannoksista yhdistelmää 59 potilaalla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti. SVR:n saavutti 95 % potilaista (56/59); niistä kolmesta potilaasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12-vastetta, yksi oli saanut päätökseen hoidon sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmällä ja hänellä oli ilmennyt relapsi.

Pediatriset potilaat
Sofosbuviirin tehoa vähintään 3-vuotiailla potilailla, joilla oli HCV-infektio, arvioitiin faasin 2 avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 106 potilasta, joilla oli genotyypin 2 (n = 31) tai genotyypin 3 (n = 75) krooninen HCV-infektio. Tutkimuksessa hoidettiin genotyypin 2 HCV-infektiota sairastavia potilaita sofosbuviirilla ja ribaviriinilla 12 viikon ajan ja genotyypin 3 potilaita 24 viikon ajan.

12 – < 18-vuotiaat potilaat:
Sofosbuviiria arvioitiin 52:lla 12 – < 18-vuotiaalla potilaalla, joilla oli genotyypin 2 (n = 13) tai genotyypin 3 (n = 39) HCV-infektio. Mediaani-ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli: 12–17); 40 % potilaista

oli tyttöjä; 90 % oli valkoihoisia, 4 % mustaihoisia ja 2 % aasialaisia; 4 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskipaino oli 60,4 kg (vaihteluväli: 29,6–75,6 kg); 17 % oli saanut hoitoa aiemmin; 65 %:lla lähtötilanteen HCV RNA -tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; eikä yhdelläkään potilaalla ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (69 %) oli saanut infektion vertikaalisesti.

SVR12-vaste oli kaiken kaikkiaan 98 % (100 % [13/13] genotyypin 2 potilailla ja 97 % [38/39] genotyypin 3 potilailla). Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt hoidon aikana virologista epäonnistumista tai relapsia; yksi genotyypin 3 HCV-infektiopotilas saavutti SVR4:n, mutta ei tullut SVR12-vastaanottokäynnille.

6 – < 12-vuotiaat potilaat:
Sofosbuviiria arvioitiin 41:llä 6 – < 12-vuotiaalla potilaalla, joilla oli genotyypin 2 (n = 13) tai genotyypin 3 (n = 28) HCV-infektio. Mediaani-ikä oli 9 vuotta (vaihteluväli: 6–11); 73 % potilaista oli tyttöjä; 71 % oli valkoihoisia ja 20 % aasialaisia; 15 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskipaino oli 33,7 kg (vaihteluväli: 15,1–80,0 kg); 98 % ei ollut saanut hoitoa aiemmin; 46 %:lla lähtötilanteen HCV RNA -tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; eikä yhdelläkään potilaalla ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (98 %) oli saanut infektion vertikaalisesti.

SVR12-vaste oli 100 % (100 % [13/13] genotyypin 2 potilailla ja 100 % [28/28] genotyypin 3 potilailla). Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt hoidon aikana virologista epäonnistumista tai relapsia.

3 – < 6-vuotiaat potilaat:
Sofosbuviiria arvioitiin 13:lla 3 – < 6-vuotiaalla potilaalla, joilla oli genotyypin 2 (n = 5) tai genotyypin 3 (n = 8) HCV-infektio. Mediaani-ikä oli 4 vuotta (vaihteluväli: 3–5); 77 % potilaista oli tyttöjä; 69 % oli valkoihoisia, 8 % mustaihoisia ja 8 % aasialaisia; 8 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskipaino oli 16,8 kg (vaihteluväli: 13,0–19,2 kg); 100 % ei ollut saanut hoitoa aiemmin; 23 %:lla lähtötilanteen HCV RNA -tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; eikä yhdelläkään potilaalla ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (85 %) oli saanut infektion vertikaalisesti.

SVR12-vaste oli kaiken kaikkiaan 92 % (80 % [4/5] genotyypin 2 potilailla ja 100 % [8/8] genotyypin 3 potilailla). Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt hoidon aikana virologista epäonnistumista tai relapsia; yksi genotyypin 2 HCV-infektiopotilas lopetti tutkimushoidon ennenaikaisesti kolmen päivän kuluttua lääkkeen poikkeavan maun takia eikä tullut hoidon jälkeiselle käynnille viikolla 12.

5.2 Farmakokinetiikka

Sofosbuviiri on nukleotidirakenteinen aihiolääke, joka metaboloituu laajalti. Sen aktiivinen metaboliitti muodostuu hepatosyyteissä ja sitä ei havaita plasmassa. Sen pääasiallinen (> 90 %) metaboliitti GS-331007 on inaktiivinen. Se muodostuu reittejä pitkin, jotka ovat sekventiaalisia ja rinnakkaisia aktiivisen metaboliitin muodostumisen suhteen.

<u>Imeytyminen</u>

Sofosbuviirin ja pääasiallisen kiertävän metaboliitin GS-331007:n farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu terveillä aikuisilla ja kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla. Suun kautta ottamisen jälkeen sofosbuviiri imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa havaittiin ~0,5-2 tuntia annoksen jälkeen riippumatta annoksen suuruudesta. GS-331007:n huippupitoisuus plasmassa havaittiin 2-4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Genotyyppien 1-6 HCV-infektiota sairastavilla potilailla (n = 986) tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sofosbuviirin ja GS-331007:n vakaan tilan AUC_{0-24} oli 1 010 ng•h/ml ja 7 200 ng•h/ml, tässä järjestyksessä. Verrattuna terveisiin henkilöihin (n = 284), HCV-infektiopotilailla sofosbuviirin ja GS-331007:n AUC_{0-24} oli 57 % korkeampi ja 39 % alhaisempi, tässä järjestyksessä.

Ruokailun vaikutus
Paastotilaan verrattuna yhden sofosbuviiriannoksen antaminen vakiotyyppisen rasvaisen aterian yhteydessä hidasti sofosbuviirin imeytymisnopeutta. Sofosbuviirin imeytymisen määrä kasvoi noin

1,8-kertaiseksi, mikä ei vaikuttanut juurikaan huippupitoisuuteen. Altistus GS-331007:lle ei muuttunut rasvaisen aterian yhteydessä.

Jakautuminen

Sofosbuviiri ei ole maksan sisäänotto-kuljettajaproteiinien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidin (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1 tai 1B3 tai orgaanisten kationien kuljettajan (*organic cation transporter,* OCT) 1, substraatti. Vaikka GS-331007 poistuu aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta, se ei ole munuaisten kuljettajaproteiinien, esimerkiksi orgaanisten anionien kuljettajan (*organic anion transporter*, OAT) 1 tai 3, OCT 2:n, MRP2:n, P-pg:n, BCRP:n tai MATE1:n, substraatti. Sofosbuviiri ja GS-331007 eivät ole lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 tai OCT1 estäjiä. GS-331007 ei ole OAT1:n, OCT2:n tai MATE1:n estäjä.

Sofosbuviiri sitoutuu noin 85-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin (*ex vivo* -tiedot) ja sitoutuminen on lääkepitoisuudesta riippumatonta vaihteluvälillä 1 µg/ml-20 µg/ml. GS-331007:n sitoutuminen proteiineihin oli hyvin vähäistä ihmisen plasmassa. Kun terveille henkilöille oli annettu yksi 400 mg:n [^{14}C]-sofosbuviiriannos, ^{14}C-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde oli noin 0,7.

Biotransformaatio

Sofosbuviiri metabolisoituu laajalti maksassa, missä se muodostaa farmakologisesti aktiivisen nukleosidianalogitrifosfaatin GS-461203. Metabolisen aktivaation reittiin sisältyy karboksyyliesteriosan sekventiaalinen hydrolyysi, jota katalysoi ihmisen katepsiini A (CatA) tai karboksyyliesteraasi 1 (CES1), ja histidiinitriadinukleotidiä sitovan proteiinin 1 (HINT1) suorittama fosforamidaatin pilkkominen, mitä seuraa fosforylaatio pyrimidiininukleotidin biosynteesireittiä. Defosforylaation seurauksena muodostuu nukleosidirakenteinen metaboliitti, GS-331007, jota ei voida tehokkaasti refosforyloida ja jolta puuttuu aktiivisuus HCV:ta vastaan *in vitro*. Sofosbuviiri ja GS-331007 eivät ole entsyymien UGT1A1 tai CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 substraatteja tai estäjiä.

Yhden suun kautta otetun 400 mg:n [^{14}C]-sofosbuviiriannoksen jälkeen sofosbuviirin osuus lääkkeeseen liittyvästä systeemisestä altistuksesta oli 4 % ja GS-331007:n osuus lääkkeeseen liittyvästä systeemisestä altistuksesta oli > 90 % (sofosbuviirin ja sen metaboliittien painon mukaan suhteutettujen AUC-arvojen summa).

Eliminaatio

Yhden suun kautta otetun 400 mg:n [^{14}C]-sofosbuviiriannoksen jälkeen annoksen kokonaiskertymän keskiarvo oli yli 92 %, josta noin 80 % erittyi virtsaan, 14 % ulosteisiin ja 2,5 % uloshengitysilmaan. Suurin osa virtsaan erittyneestä sofosbuviirista oli GS-331007:ta (78 %), kun 3,5 % erittyi sofosburiirina. Nämä tiedot osoittavat, että munuaispuhdistuma on GS-331007:n pääasiallinen eliminaatioreitti ja että suuri osa erittyy aktiivisesti. Sofosbuviirin terminaalisen puoliintumisajan mediaani oli 0,4 tuntia ja GS-331007:n vastaavasti 27 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sofosbuviirin ja sen pääasiallisen metaboliitin GS-331007:n annoslineaarisuutta arvioitiin paastonneilla terveillä henkilöillä. Sofosbuviirin ja GS-331007:n AUC-arvot ovat lähes suhteessa annokseen annosvälillä 200 mg-400 mg.

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Sukupuoli ja rotu
Sofosbuviirilla ja GS-331007:lla ei ole havaittu sukupuolesta tai rodusta johtuvia kliinisesti merkitseviä farmakokineettisia eroja.

Iäkkäät
Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että analysoiduilla 19–75-vuotiailla HCV-infektoituneilla potilailla iällä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta sofosbuviirin ja GS-331007:n altistukseen. Sofosbuviirin kliinisiin tutkimuksiin osallistui 65 vähintään 65-vuotiasta potilasta. Yli 65-vuotiailla havaitut vasteet olivat samanlaisia kuin nuoremmilla henkilöillä kaikissa hoitoryhmissä.

Heikentynyt munuaisten toiminta
Taulukossa 24 on yhteenveto jäljempänä kuvatuista, heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutuksista altistuksiin sofosbuviirille ja GS-331007:lle verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali.

Taulukko 24: Heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutukset altistukseen (AUC) sofosbuviirille ja GS-331007:lle verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali

	HCV-negatiiviset tutkittavat					**Tutkittavat, joilla on HCV-infektio**	
	Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR ≥ 50 ja < 80 ml/min/ 1,73 m^2)	Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR ≥ 30 ja < 50 ml/min/ 1,73 m^2)	Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/ 1,73 m^2)	Dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti		Vaikeasti heikenty-nyt munuais-ten toiminta (eGFR < 30 ml/min/ 1,73 m^2)	Dialyysiä edellyttä-vä loppuvai-heen munuais-tauti
				Annos annettiin 1 tunti ennen dialyysiä	Annos annettiin 1 tunti dialyysin jälkeen		
Sofosbuvii-ri	1,6-kertainen ↑	2,1-kertainen ↑	2,7-kertainen ↑	1,3-kertainen ↑	1,6-kertainen ↑	~ 2-kertainen ↑	1,9-kertainen ↑
GS-331007	1,6-kertainen ↑	1,9-kertainen ↑	5,5-kertainen ↑	≥ 10-kertainen ↑	≥ 20-kertainen ↑	~ 7-kertainen ↑	21-kertainen ↑

Sofosbuviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin 400 mg:n sofosbuviirikerta-annoksen jälkeen HCV-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli lievästi (eGFR ≥ 50 ja < 80 ml/min/1,73m^2), kohtalaisesti (eGFR ≥ 30 ja < 50 ml/min/1,73m^2), vaikeasti (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) heikentynyt munuaisten toiminta ja potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä ESRD, verrattuna aikuispotilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaali (eGFR > 80 ml/min/1,73 m^2). GS-331007 poistuu tehokkaasti hemodialyysillä, ja sen poistumiskerroin on noin 53 %. Kun sofosbuviiria oli annettu 400 mg:n kerta-annos, 4 tunnin hemodialyysi poisti 18 % annetusta sofosbuviiriannoksesta.

Kun aikuispotilaille, joilla oli HCV-infektio ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, annettiin sofosbuviiria 200 mg yhdessä ribaviriinin kanssa (n = 10) tai sofosbuviiria 400 mg yhdessä ribaviriinin kanssa (n = 10) 24 viikon ajan tai ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää, 90/400 mg (n = 18), 12 viikon ajan, sofosbuviirin ja GS-331007:n farmakokinetiikka oli yhdenmukaista verrattuna HCV-negatiivisiin aikuispotilaisiin, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

Sofosbuviirin ja GS-331007:n farmakokinetiikkaa tutkittiin aikuispotilailla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti. Potilaat saivat ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää (n = 94) 8, 12 tai 24 viikon ajan tai sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää (n = 59) 12 viikon ajan. Farmakokineettisiä tuloksia verrattiin ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää sekä sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää koskeneissa vaiheen 2/3 tutkimuksissa saatuihin tuloksiin potilailla, joilla munuaisten toiminta ei ollut heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta
Sofosbuviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin sen jälkeen, kun 400 mg sofosbuviiriannoksia oli annettu 7 vuorokauden ajan aikuispotilaille, joilla oli HCV-infektio ja kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka B ja C). Verrattuna henkilöihin, joilla on normaali maksan toiminta, sofosbuviirin AUC_{0-24} oli 126 % ja vastaavasti 143 % korkeampi potilailla, joilla oli kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt maksan toiminta, kun taas GS-331007:n AUC_{0-24} oli 18 % ja vastaavasti 9 %

korkeampi. Populaatiofarmakokineettinen analyysi aikuispotilailla, joilla oli HCV-infektio, osoitti, että kirroosilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta altistukseen sofosbuviirille ja GS-331007:lle. Sofosbuviiriannoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat
Sofosbuviiri- ja GS-331007-altistukset vähintään 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla olivat samanlaisia kuin aikuisilla faasin 2/3 tutkimuksissa sofosbuviiriannoksen antamisen jälkeen. Sofosbuviirin ja GS-331007:n farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu alle 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tehon, joka on määritetty nopeaksi virologiseksi hoitovasteeksi, on osoitettu korreloivan sekä sofosbuviiri- että GS-331007-altistuksen kanssa. Kummankaan näistä ei ole kuitenkaan osoitettu olevan tehon pääasiallinen sijaismarkkeri (SVR12) hoitoannoksella 400 mg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan annoksen toksikologisissa tutkimuksissa korkeat annokset 1:1 diastereomeeriseosta aiheuttivat maksaan (koirilla) ja sydämeen (rotilla) kohdistuvia haittavaikutuksia sekä gastrointestinaalisia reaktioita (koirilla). Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviirialtistusta ei voitu havaita luultavasti korkeasta esteraasiaktiivisuudesta johtuen. Altistus pääasialliselle metaboliitille, GS-331007:lle, haittavaikutuksen aiheuttavalla annoksella oli kuitenkin 29 kertaa (rotilla) ja 123 kertaa (koirilla) korkeampi kuin kliininen altistus sofosbuviirille annoksen ollessa 400 mg. Maksa- ja sydänlöydöksiä ei havaittu pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa altistuksen ollessa 9 kertaa (rotilla) ja 27 kertaa (koirilla) suurempi kuin kliininen altistus.

Sofosbuviiri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutageenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteilla, ja hiiren mikronukleustesti *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät osoita karsinogeenista potentiaalia annettaessa sofosbuviiria hiirille korkeintaan 600 mg/kg/vrk ja rotille 750 mg/kg/vrk. Näissä tutkimuksissa GS-331007-altistus oli korkeintaan 30 kertaa (hiirillä) ja 15 kertaa (rotilla) korkeampi kuin 400 mg sofosbuviiria saaneiden potilaiden kliininen altistus.

Sofosbuviirilla ei ollut vaikutusta alkion/sikiön elinkelpoisuuteen tai hedelmällisyyteen rotilla eikä se ollut teratogeeninen rotille ja kaneille tehdyissä kehitystutkimuksissa. Sofosbuviirilla ei todettu olevan haittavaikutuksia jälkeläisten käyttäytymiseen, lisääntymiseen tai kehittymiseen rotilla. Kaneille tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviirialtistus oli 9 kertaa korkeampi kuin odotettu kliininen altistus. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviirialtistusta ei voitu määrittää, mutta ihmisen pääasialliseen metaboliittiin perustuvat altistumarginaalit olivat 8-28 kertaa korkeampia kuin 400 mg sofosbuviiria saaneiden potilaiden kliininen altistus.

Sofosbuviirista peräisin oleva aines läpäisi istukan raskaana olevilla rotilla ja erittyi imettävien rottien maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

6 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sovaldi 400 mg tabletit toimitetaan suurtiheyksisissä polyetyleeni- (HDPE) purkeissa, joissa on polypropyleenista valmistettu turvasuljin ja jotka sisältävät 28 kalvopäällysteistä tablettia, piidioksidigeelikuivausaineen ja polyesterispiraalin.

Sovaldi 200 mg tabletit toimitetaan suurtiheyksisissä polyetyleeni- (HDPE) purkeissa, joissa on polypropyleenista valmistettu turvasuljin ja jotka sisältävät 28 kalvopäällysteistä tablettia ja polyesterispiraalin.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla:
- ulkopakkaus, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia (1 purkki)
- ja vain 400 mg tabletit; ulkopakkaus, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 28 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 tammikuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17 syyskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sovaldi 150 mg päällystetyt rakeet, annospussi
Sovaldi 200 mg päällystetyt rakeet, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sovaldi 150 mg päällystetyt rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 150 mg sofosbuviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 150 mg:n annospussi sisältää 173 mg laktoosia (monohydraattina).

Sovaldi 200 mg päällystetyt rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 200 mg sofosbuviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 200 mg:n annospussi sisältää 231 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Päällystetyt rakeet, annospussi.

Valkoiset tai luonnonvalkoiset päällystetyt rakeet annospussissa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sovaldi on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden kroonisen hepatiitti C -infektion (CHC) hoitoon yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Jos haluat tietoja hepatiitti C -viruksen (HCV) genotyyppisestä aktiviteetista, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Sovaldi-hoito on aloitettava ja toteutettava kroonista hepatiitti C:tä (CHC) sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suositeltu Sovaldi-annos vähintään 3-vuotiaille pediatrisille potilaille määräytyy painon mukaan (yksityiskohtaiset tiedot taulukossa 2). Sovaldi tulee ottaa ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Sovaldi-valmistetta on käytettävä yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Sovaldi-monoterapiaa ei suositella (ks. kohta 5.1). Katso myös yhdessä Sovaldi-valmisteen kanssa käytettävien

lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot. Sovaldi-yhdistelmähoidossa suositellut samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet ja hoidon kesto esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1: Sovaldi-yhdistelmähoidossa aikuisten ja pediatristen potilaiden hoitoon suositellut samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet ja hoidon kesto

Potilasryhmä*	Hoito	Kesto
Aikuispotilaat, joilla on genotyypin 1, 4, 5 tai 6 CHC	Sovaldi + ribaviriini[c] + peginterferoni alfa	12 viikkoa[a, b]
	Sovaldi + ribaviriini[c] Käytettävä vain potilailla, jotka ovat peginterferoni alfan suhteen sopimattomia tai intolerantteja (ks. kohta 4.4)	24 viikkoa
Aikuiset ja vähintään 3-vuotiaat pediatriset potilaat, joilla on genotyypin 2 CHC	Sovaldi[d] + ribaviriini[c, e]	12 viikkoa[b]
Aikuiset potilaat, joilla on genotyypin 3 CHC	Sovaldi + ribaviriini[c] + peginterferoni alfa	12 viikkoa[b]
	Sovaldi + ribaviriini[c]	24 viikkoa
Vähintään 3-vuotiaat pediatriset potilaat, joilla on genotyypin 3 CHC	Sovaldi[d] + ribaviriini[e]	24 viikkoa
Maksansiirtoa odottavat aikuiset CHC-potilaat	Sovaldi + ribaviriini[c]	Maksansiirtoon asti[f]

* Sisältää potilaat, joilla on samanaikainen ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttama infektio.
a. Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, joilla on genotyypin 1 HCV-infektio, ei ole tietoja yhdistelmällä Sovaldi, ribaviriini ja peginterferoni alfa (ks. kohta 4.4).
b. Hoidon keston mahdollista pidentämistä yli 12 viikon ja enintään 24 viikkoon on harkittava; etenkin niillä alaryhmillä, joilla on yksi tai useampia interferonipohjaisten hoitojen matalampaan vasteeseen aiemmin liitettyjä tekijöitä (esim. pitkälle edennyt fibroosi/kirroosi, korkea lähtötason viruskonsentraatio, musta rotu, IL28B:n ei-CC-genotyyppi, ei aiempaa hoitovastetta peginterferoni alfan ja ribaviriinin yhdistelmähoidolle).
c. Aikuiset: painon mukaan määräytyvä ribaviriiniannos (< 75 kg = 1 000 mg ja ≥ 75 kg = 1 200 mg); annetaan suun kautta kahteen annokseen jaettuna ruoan kanssa. Pediatriset potilaat: ribaviriinin annossuositukset on esitetty alla olevassa taulukossa 3.
d. Taulukossa 2 on esitetty vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden painoon perustuvat Sovaldi-valmisteen annossuositukset.
e. Taulukossa 3 on esitetty vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden painoon perustuvat ribaviriinin annossuositukset.
f. Katso jäljempänä kohta "Erityisryhmät – Maksansiirtoa odottavat potilaat".

Taulukko 2: Annostus vähintään 3-vuotiaille pediatrisille potilaille käytettäessä suun kautta otettavia Sovaldi-rakeita*

Paino (kg)	Suun kautta otettavien Sovaldi-rakeiden annostus	Sofosbuviirin vuorokausiannos
≥ 35	kaksi 200 mg:n annospussia rakeita kerran vuorokaudessa	400 mg/vrk
17 – < 35	yksi 200 mg:n annospussi rakeita kerran vuorokaudessa	200 mg/vrk
< 17	yksi 150 mg:n annospussi rakeita kerran vuorokaudessa	150 mg/vrk

* Sovaldi-valmistetta on saatavilla myös kalvopäällysteisinä tabletteina CHC:tä sairastavien vähintään 3-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoitoon (ks. kohta 5.1). Katso lisätietoja Sovaldi 200 mg tai 400 mg tablettien valmisteyhteenvedosta.

Vähintään 3-vuotiaille pediatrisille potilaille suositellaan seuraavaa ribaviriinin annostusta, jossa ribaviriinin päivittäinen annos on jaettu kahteen annokseen ja annetaan ruoan kanssa:

Taulukko 3: Ribaviriinin annostusohjeet, kun se annetaan Sovaldi-valmisteen kanssa vähintään 3-vuotiaille pediatrisille CHC-potilaille

Paino kg	Ribaviriiniannos*
< 47	15 mg/kg/vrk
47–49	600 mg/vrk
50–65	800 mg/vrk
66–80	1 000 mg/vrk
> 81	1 200 mg/vrk

* Ribaviriinin vuorokausiannos perustuu painoon, ja se annetaan suun kautta kahteen annokseen jaettuna ruoan kanssa.

Yhteiskäyttö muiden suoraan vaikuttavien viruslääkkeiden kanssa HCV-virusta vastaan, ks. kohta 4.4.

Annoksen muuttaminen aikuisilla
Sovaldi-annoksen pienentämistä ei suositella.

Jos sofosbuviiria käytetään yhdessä peginterferoni alfan kanssa, ja potilaalla ilmenee vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy tähän lääkevalmisteeseen, peginterferoni alfa -annosta on pienennettävä tai sen käyttö on lopetettava. Katso peginterferoni alfan valmisteyhteenvedosta lisätietoja siitä, miten peginterferoni alfa -annos pienennetään ja/tai sen käyttö lopetetaan.

Jos potilaalla on vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy ribaviriiniin, ribaviriiniannosta on tarvittaessa muutettava tai ribaviriinin käyttö on lopetettava, kunnes haittavaikutus lieventyy tai heikentyy vaikeusasteeltaan. Taulukossa 4 annetaan annosmuutoksiin ja hoidon lopettamiseen liittyviä ohjeita perustuen potilaan hemoglobiinipitoisuuteen ja sydänstatukseen.

Taulukko 4: Ohjeet ribaviriiniannoksen muuttamiseen kun sitä annetaan yhdessä Sovaldi-valmisteen kanssa aikuisille

Laboratorioarvot	Pienennä ribaviriiniannos 600 mg:aan/vrk, jos:	Lopeta ribaviriinihoito, jos:
Hemoglobiiniarvo potilailla, joilla ei ole sydänsairautta	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobiiniarvo potilailla, joilla anamneesissa vakaa sydänsairaus	hemoglobiiniarvon lasku ≥ 2 g/dl minkä tahansa neljän viikon hoitojakson aikana	< 12 g/dl huolimatta hoidosta pienennetyllä annoksella 4 viikon ajan

Kun ribaviriinihoito on keskeytetty joko epänormaalien laboratorioarvojen tai kliinisten oireiden vuoksi, ribaviriinihoidon uudelleen aloitusta voidaan yrittää 600 mg:n vuorokausiannoksella ja nostamalla sitten vuorokausiannos 800 mg:aan. Ei kuitenkaan ole suositeltavaa nostaa ribaviriiniannosta alun perin määrättyyn annokseen (1 000-1 200 mg vuorokaudessa).

Annoksen muuttaminen vähintään 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla
Sovaldi-annoksen pienentämistä ei suositella.

Jos potilaalla on vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy ribaviriiniin, ribaviriiniannosta on tarvittaessa muutettava tai ribaviriinin käyttö on lopetettava, kunnes haittavaikutus lieventyy tai heikentyy vaikeusasteeltaan. Katso annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista koskevat ohjeet ribaviriinin tuotetiedoista.

Annostelun lopettaminen
Jos Sovaldi-valmisteen kanssa yhdessä annettujen lääkevalmisteiden antaminen lopetetaan pysyvästi, myös Sovaldi-valmisteen antaminen on lopetettava (ks. kohta 4.4).

Oksentelu ja ottamatta jääneet annokset
Potilasta on neuvottava, että jos hän oksentaa 2 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta, on otettava ylimääräinen annos. Jos hän oksentaa yli 2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, lisäannos ei ole

tarpeen. Nämä suositukset perustuvat sofosbuviirin ja GS-331007:n imeytymisen kinetiikkaan, jonka mukaan suurin osa annoksesta on imeytynyt 2 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta.

Jos annos jää ottamatta ja se muistetaan 18 tunnin kuluessa normaalista ottamisajankohdasta, potilasta neuvotaan ottamaan annos mahdollisimman pian ja ottamaan seuraava annos normaalina ajankohtana. Jos normaalista ajankohdasta on kulunut yli 18 tuntia, potilasta neuvotaan odottamaan ja ottamaan seuraava annos normaalina ajankohtana. Potilasta on neuvottava olemaan ottamatta kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät
Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta
Sovaldi-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta.

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vakavasti heikentynyt munuaisten toiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m^2) tai hemodialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti (*end stage renal disease*, ESRD). Sovaldi-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta
Sovaldi-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child–Pugh–Turcotte (CPT) -luokka A, B tai C) (ks. kohta 5.2). Sovaldi-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu potilailla, joilla on dekompensoitunut kirroosi.

Maksansiirtoa odottavat potilaat
Sovaldi-hoidon kestoa maksansiirtoa odottavilla potilailla on arvioitava sen mukaan, mitkä ovat hoidon mahdolliset hyödyt ja riskit kullekin yksittäiselle potilaalle (ks. kohta 5.1).

Aikuiset maksansiirtopotilaat
Maksansiirron saaneille potilaille suositellaan Sovaldi-valmisteen käyttöä yhdessä ribaviriinin kanssa 24 viikon ajan. Aikuisten aloitusannokseksi suositellaan 400 mg ribaviriinia vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna suun kautta ja ruoan kanssa. Jos ribaviriinin aloitusannos on hyvin siedetty, annosta voidaan nostaa korkeintaan 1 000-1 200 mg:aan vuorokaudessa (1 000 mg potilaille, joiden paino on alle 75 kg ja 1 200 mg potilaille, joiden paino on vähintään 75 kg). Jos ribaviriinin aloitusannos ei ole hyvin siedetty, annosta on pienennettävä kliinisin perustein hemoglobiiniarvojen mukaisesti (ks. kohta 5.1).

Alle 3-vuotiaat pediatriset potilaat
Sovaldi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Sovaldi on otettava juuri ennen ateriaa, pian aterian jälkeen tai aterian yhteydessä.

Suun kautta otettavien Sovaldi-rakeiden nielemistä voi helpottaa ruoan tai veden avulla jäljempänä kuvatulla tavalla. Vaihtoehtoisesti Sovaldi-rakeet voidaan niellä ilman ruokaa tai vettä.

Sovaldi-rakeiden ottaminen ruoan kanssa nielemisen helpottamiseksi
Nielemisen helpottamiseksi rakeet voidaan ottaa ruoan kanssa. Potilaita on neuvottava ripottelemaan rakeet yhdelle tai useammalle lusikalliselle huoneenlämpöistä tai sitä viileämpää pehmeää ja ei-hapanta ruokaa. Potilaita on neuvottava ottamaan Sovaldi-rakeet 30 minuutin kuluessa niiden sekoittamisesta varovasti ruokaan ja nielemään annokset pureskelematta kitkerän maun välttämiseksi. Ei-happamia ruokia ovat esimerkiksi suklaakastike, perunamuusi ja jäätelö.

Sovaldi-rakeiden ottaminen veden kanssa nielemisen helpottamiseksi
Kun rakeet otetaan veden kanssa, potilaille on kerrottava, että rakeet voidaan laittaa suoraan suuhun ja niellä veden kanssa.

Sovaldi-rakeiden ottaminen ilman ruokaa tai vettä
Kun rakeet otetaan ilman ruokaa tai vettä, potilaille on kerrottava, että rakeet voidaan laittaa suoraan suuhun ja niellä. Potilaita on neuvottava nielemään koko annos pureskelematta (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita suoliston P-glykoproteiinin (P-gp:n) indusoijia (karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma). Yhteiskäyttö vähentää merkittävästi sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa ja voi johtaa Sovaldi-valmisteen tehottomuuteen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Sovaldi-valmistetta ei suositella annettavaksi monoterapiana. Sitä pitää määrätä hepatiitti C -infektion hoitoon yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Jos Sovaldi-valmisteen kanssa yhdessä annettujen muiden lääkevalmisteiden antaminen lopetetaan pysyvästi, myös Sovaldi-valmisteen antaminen on lopetettava (ks. kohta 4.2). Tutustu samanaikaisesti määrättävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin ennen Sovaldi-hoidon aloittamista.

Vaikea bradykardia ja johtumishäiriö

Vaikeita, hengenvaarallisia bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviiria sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin kanssa. Bradykardia on yleensä ilmennyt tuntien tai päivien kuluessa, mutta on havaittu tapauksia, joissa oireiden alkamiseen on kulunut pidempi aika, useimmiten enintään kaksi viikkoa HCV-hoidon aloittamisesta.

Amiodaronia saa käyttää potilailla, joita hoidetaan Sovaldi-valmisteella, vain silloin kun potilaat eivät voi käyttää muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa, että potilaan sydämen toimintaa seurataan sairaalaosastolla samanaikaisen annon ensimmäisten 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen potilaan sykettä seurataan päivittäin joko avohoidossa tai omaseurantana vähintään kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan.

Amiodaronin pitkän puoliintumisajan vuoksi edellä kuvattu sydämen toiminnan seuranta on tarpeen myös niille potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutaman viime kuukauden aikana ja joille aloitetaan Sovaldi-hoito.

Kaikkia potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti tai ovat äskettäin käyttäneet amiodaronia, on varoitettava bradykardian ja johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

Samanaikainen HCV- ja HBV (hepatiitti B -virus) -infektio

Tapauksia HBV-infektion uudelleenaktivoitumisesta, osa niistä kuolemaan johtaneita, on raportoitu virukseen vaikuttavan lääkehoidon aikana tai sen jälkeen. HBV-seulonta on tehtävä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Potilailla, joilla on samanaikainen HBV- ja HCV-infektio, on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja sen vuoksi heitä on tarkkailtava ja hoidettava tämänhetkisten hoitosuositusten mukaisesti.

Aiemmin hoitoa saaneet potilaat, joilla on genotyypin 1, 4, 5 ja 6 HCV-infektio

Sovaldi-valmistetta ei ole tutkittu faasin 3 tutkimuksessa aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, joilla on genotyypin 1, 4, 5 ja 6 HCV-infektio. Näin ollen hoidon optimaalista kestoa tällä ryhmällä ei ole varmistettu (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.1).

Näiden potilaiden hoitamista ja sofosbuviiri-, peginterferoni alfa- ja ribaviriinihoidon keston mahdollista pidentämistä yli 12 viikon ja enintään 24 viikkoon on harkittava; etenkin niillä alaryhmillä, joilla on yksi tai useampia interferonipohjaisten hoitojen matalampaan vasteeseen aiemmin liitettyjä tekijöitä (pitkälle edennyt fibroosi/kirroosi, korkea lähtötason viruskonsentraatio, musta rotu, IL28B:n ei-CC-genotyyppi).

Potilaat, joilla on genotyypin 5 tai 6 HCV-infektio

Kliiniset tiedot, jotka tukevat Sovaldi-valmisteen käyttöä potilailla, joilla on genotyypin 5 ja 6 HCV-infektio, ovat hyvin niukkoja (ks. kohta 5.1).

Genotyyppien 1, 4, 5 ja 6 HCV-infektion interferoniton hoito

Interferonittomia Sovaldi-hoitoja ei ole tutkittu faasin 3 tutkimuksissa potilailla, joilla on genotyypin 1, 4, 5 ja 6 HCV-infektio (ks. kohta 5.1). Optimaalista hoitoa ja hoidon kestoa ei ole vahvistettu. Tällaista hoitoa saa käyttää vain potilailla, jotka ovat interferonihoidon suhteen sopimattomia tai intolerantteja ja jotka tarvitsevat hoitoa välittömästi.

Yhteiskäyttö muiden suoraan vaikuttavien virulääkkeiden kanssa HCV-virusta vastaan

Sovaldi-valmistetta saa antaa yhdessä muiden suoraan vaikuttavien antiviraalisten lääkevalmisteiden kanssa vain, jos saatavissa olevien tietojen perusteella hyödyt ovat riskejä suuremmat. Ei ole olemassa tietoja, jotka tukevat Sovaldi-valmisteen ja telapreviirin tai bosepreviirin yhteiskäyttöä. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella (ks. myös kohta 4.5).

Raskaus ja käyttö samanaikaisesti ribaviriinin kanssa

Kun Sovaldi-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa, naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tai heidän miespartneriensa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon jälkeen, kuten ribaviriinin valmisteyhteenvedossa suositellaan. Katso lisätietoja ribaviriinin valmisteyhteenvedosta.

Käyttö kohtalaisten P-gp:n indusoijien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia suoliston P-gp:n indusoijia (esim. modafiniili, okskarbatsepiini ja rifapentiini), saattavat vähentää sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa johtaen Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä Sovaldi-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Käyttö diabetespotilailla

Diabetespotilaiden glukoositasapaino saattaa parantua sen jälkeen, kun hepatiitti C:tä on alettu hoitaa virukseen vaikuttavalla lääkeaineella. Tämä voi aiheuttaa symptomaattista hypoglykemiaa. Niillä

diabetespotilailla, joille aloitetaan hoito virukseen vaikuttavalla lääkeaineella, glukoosipitoisuutta on seurattava tarkoin varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja heidän diabeteslääkitystään on tarvittaessa muutettava. Potilaan diabeteksen hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava virukseen vaikuttavan lääkehoidon aloittamisesta.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) tai hemodialyysihoitoa edellyttävä ESRD. Sovaldi-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Kun Sovaldi-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa, katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ne kohdat, jotka koskevat potilaita, joilla kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on < 50 ml/min (ks. myös kohta 5.2).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sofosbuviiri on nukleotidirakenteinen aihiolääke. Sen jälkeen kun Sovaldi-valmistetta on annettu suun kautta, sofosbuviiri imeytyy nopeasti ja käy läpi laajan ensikierron maksametabolian sekä suolistossa tapahtuvan metabolian. Karboksyyliesteraasi 1:ä sisältävien entsyymien katalysoima aihiolääkkeen solunsisäinen hydrolyyttinen pilkkoutuminen ja nukleotidikinaasien katalysoimat sekventiaaliset fosforylaatiovaiheet johtavat farmakologisesti aktiivisen uridiininukleosidianalogin trifosfaatin muodostumiseen. Pääasiallinen inaktiivinen kiertävä metaboliitti GS-331007, jonka osuus lääkkeeseen liittyvästä systeemisestä altistuksesta on yli 90 %, muodostuu sellaisia reittejä pitkin, jotka ovat sekventiaalisia ja rinnakkaisia aktiivisen metaboliitin muodostumisen suhteen. Muuttumattoman sofosbuviirin osuus lääkkeeseen liittyvästä systeemisestä altistuksesta on noin 4 % (ks. kohta 5.2). Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa sekä sofosbuviiriä että GS-331007:aa tutkittiin farmakokineettisiä analyysejä varten.

Sofosbuviiri on lääkkeiden kuljettajaproteiini P-gp:n ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti, kun taas GS-331007 ei ole.

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita suoliston P-gp:n indusoijia (karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma), saattavat vähentää sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa merkittävästi johtaen Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen, ja niiden käyttö on siksi vasta-aiheista Sovaldi-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.3). Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia suoliston P-gp:n indusoijia (esim. modafiniili, okskarbatsepiini ja rifapentiini), saattavat vähentää sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa johtaen Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä Sovaldi-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Sovaldi-valmisteen antaminen yhdessä P-gp:ta ja/tai BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä sofosbuviirin pitoisuutta plasmassa lisäämättä GS-331007:n pitoisuutta plasmassa. Sovaldi-valmistetta voidaan antaa yhdessä P-gp:n ja/tai BCRP:n estäjien kanssa. Sofosbuviiri ja GS-331007 eivät ole P-gp:n ja BCRP:n estäjiä eikä niiden siten odoteta lisäävän sellaisten lääkevalmisteiden altistuksia, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja.

Sofosbuviirin intrasellulaarinen metabolinen aktivaatio tapahtuu affiniteetiltaan yleisesti vähäisen ja kapasiteetiltaan korkean hydrolaasin välityksellä ja nukleotidien fosforylaatioreittien kautta, joihin samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet eivät todennäköisesti vaikuta (ks. kohta 5.2).

K-vitamiinin antagonisteilla hoidetut potilaat

Koska maksan toiminta voi muuttua Sovaldi-hoidon aikana, INR-arvoja on syytä seurata tarkasti.

Virukseen vaikuttavan hoidon vaikutus maksassa metaboloituviin lääkkeisiin

Virukseen vaikuttavan hoidon aikana (direct-acting antivirals, DAA) hepatiitti C -viruksen puhdistumaan liittyvät maksan toiminnan muutokset saattavat vaikuttaa maksassa metaboloituvien lääkkeiden (esimerkiksi immuunisalpaajien, kuten kalsineuriinin estäjien) farmakokinetiikkaan.

Muut yhteisvaikutukset

Tiedot Sovaldi-valmisteen ja mahdollisten samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista esitetään yhteenvetona alla olevassa taulukossa 5 (jossa 90 % luottamusväli (CI) geometrisen pienimmän neliösumman keskiarvon (*geometric least-squares mean*, GLSM) suhteelle oli ennalta määriteltyjen vastaavuusrajojen sisällä: "↔", yläpuolella "↑", tai alapuolella "↓"). Taulukko ei ole kaikenkattava.

Taulukko 5: Sovaldi-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	**Vaikutus lääkepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}[a,b] -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli)**	**Sovaldi-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus**
ANALEPTISET AINEET		
Modafiniili	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↓ sofosbuviiri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen samanaikaisen annon modafiniilin kanssa odotetaan laskevan sofosbuviirin pitoisuutta, mikä johtaa Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Amiodaroni	Vaikutusta amiodaronin ja sofosbuviirin pitoisuuksiin ei tunneta.	Amiodaronin samanaikainen antaminen sofosbuviiria sisältävän hoidon kanssa saattaa aiheuttaa vakavan oireisen bradykardian. Käytettävä vain, jos vaihtoehtoja ei ole saatavilla. Tiivistä seurantaa suositellaan, jos tätä lääkevalmistetta annetaan yhdessä Sovaldi-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
ANTIKOAGULANTIT		
K-vitamiinin antagonistit	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.	INR-arvoja on syytä seurata kaikkien K-vitamiinien antagonistien yhteydessä. Tämä johtuu siitä, että maksan toiminta muuttuu Sovaldi-hoidon aikana.
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Fenobarbitaali Fenytoiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↓ sofosbuviiri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Karbamatsepiini	*Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (NA) (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista karbamatsepiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	**Vaikutus lääkepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}[a,b] -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli)**	**Sovaldi-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus**
Okskarbatsepiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↓ sofosbuviiri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen samanaikaisen annon okskarbatsepiinin kanssa odotetaan laskevan sofosbuviirin pitoisuutta, mikä johtaa Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
ANTIMYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini[f] (600 mg:n kerta-annos)	*Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C_{min} (NA) (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini	*Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA) (P-gp:n induktio)	Sovaldi-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä käytetään samanaikaisesti rifabutiinin kanssa.
Rifapentiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↓ sofosbuviiri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen samanaikaisen annon rifapentiinin kanssa odotetaan laskevan sofosbuviirin pitoisuutta, mikä johtaa Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
KASVIROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↓ sofosbuviiri ↔ GS-331007 (P-gp:n induktio)	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.3).
VIRUSLÄÄKKEET HCV-INFEKTION HOITOON: HCV-PROTEAASINESTÄJÄT		
Bosepreviiri (BOC) Telapreviiri (TPV)	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. *Odotettavissa:* ↑ sofosbuviiri (TPV) ↔ sofosbuviíri (BOC) ↔ GS-331007 (TPV tai BOC)	Sovaldi-valmisteen ja bosepreviirin tai telapreviirin samanaikaisen käytön yhteisvaikutuksista ei ole tietoja.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	**Vaikutus lääkepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}[a,b] -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli)**	**Sovaldi-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus**
NARKOOTTISET KIPULÄÄKKEET		
Metadoni[f] (Metadoni-ylläpitohoito [30-130 mg/vrk])	*R-metadoni* ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadoni ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) *Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,95[c] (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30[c] (1,00; 1,69) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,73[c] (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04[c] (0,89; 1,22) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai metadoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja metadonia käytetään samanaikaisesti.
IMMUUNISALPAAJAT		
Siklosporiini[e] (600 mg:n kerta-annos)	*Siklosporiini* ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA) *Sofosbuviiri* ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai siklosporiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaista käyttöä aloitettaessa. Tämän jälkeen huolellinen seuranta ja mahdollisesti siklosporiiniannoksen muuttaminen saattavat olla tarpeen.
Takrolimuusi[e] (5 mg:n kerta-annos)	*Takrolimuusi* ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA) *Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai takrolimuusiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaista käyttöä aloitettaessa. Tämän jälkeen huolellinen seuranta ja mahdollisesti takrolimuusiannoksen muuttaminen saattavat olla tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	**Vaikutus lääkepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}[a,b] -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli)**	**Sovaldi-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus**
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYYMIN ESTÄJÄT		
Efavirentsi[f] (600 mg kerran vuorokaudessa)[d]	*Efavirentsi* ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) *Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai efavirentsiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja efavirentsia käytetään samanaikaisesti.
Emtrisitabiini[f] (200 mg kerran vuorokaudessa)[d]	*Emtrisitabiini* ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) *Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai emtrisitabiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja emtrisitabiinia käytetään samanaikaisesti.
Tenofoviiridisoproksiili[f] (245 mg kerran vuorokaudessa)[d]	*Tenofoviiri* ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) *Sofosbuviiri* ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) *GS-331007* ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai tenofoviiridisoproksiiliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja tenofoviiridisoproksiilia käytetään samanaikaisesti.
Rilpiviriini[f] (25 mg kerran vuorokaudessa)	*Rilpiviriini* ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04) *Sofosbuviiri* ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai rilpiviriiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja rilpiviriiniä käytetään samanaikaisesti.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	**Vaikutus lääkepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}[a,b] -arvojen keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli)**	**Sovaldi-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskeva suositus**
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: HIV-PROTEAASINESTÄJÄT		
Darunaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla[f] (800/100 mg kerran vuorokaudessa)	*Darunaviiri* ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) *Sofosbuviiri* ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai (ritonaviirilla tehostetun) darunaviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja darunaviiria käytetään samanaikaisesti.
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: INTEGRAASINESTÄJÄT		
Raltegraviiri[f] (400 mg kahdesti vuorokaudessa)	*Raltegraviiri* ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) *Sofosbuviiri* ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA) *GS-331007* ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai raltegraviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja raltegraviiria käytetään samanaikaisesti.
SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET		
Norgestimaatti/etinyyliestradioli	*Norgestromiini* ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA) *Norgestreeli* ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA) *Etinyyliestradioli* ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)	Norgestimaatti-/etinyyliestradioliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja norgestimaattia/etinyyliestradiolia käytetään samanaikaisesti.

NA = tieto ei saatavissa *(not available)*/ei oleellinen *(not applicable)*

a. Samanaikaisesti annetun lääkkeen farmakokinetiikan keskimääräinen suhde (90 % CI) sofosbuviirin kanssa/ilman sofosbuviiria ja sofosbuviirin ja GS-331007:n farmakokinetiikan keskimääräinen suhde samanaikaisesti annetun lääkkeen kanssa/ilman samanaikaisesti annettua lääkettä. Ei vaikutusta = 1,00
b. Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla
c. Perustuu aiemmin saatuihin vertailutietoihin
d. Annettu kuin Atripla
e. Biologisen samanarvoisuuden raja 80–125 %
f. Vastaavuusraja 70–143 %

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Kun Sovaldi-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa, naispotilaiden samoin kuin miespotilaiden naispartnerien tulee äärimmäisen tarkasti välttää raskaaksi tulemista. Ribaviriinilla on osoitettu olevan merkittävä, epämuodostumia ja/tai sikiökuolleisuutta aiheuttava vaikutus kaikissa eläinlajeissa, joita on altistettu ribaviriinille (ks. kohta 4.4). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tai heidän miespartneriensa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon jälkeen, kuten ribaviriinin valmisteyhteenvedossa suositellaan. Katso lisätietoja ribaviriinin valmisteyhteenvedosta.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) sofosbuviirin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Rotilla ja kaneilla ei havaittu vaikutuksia sikiön kehitykseen suurimmilla testatuilla annoksilla. Ei ole kuitenkaan ollut mahdollista täysin arvioida sofosbuviirin altistusmarginaalia rotilla verrattuna altistukseen ihmisillä käytettäessä suositeltua kliinistä annosta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Sovaldi-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Jos kuitenkin ribaviriinia käytetään yhdessä sofosbuviirin kanssa, vasta-aiheet koskien ribaviriinin käyttöä raskauden aikana ovat voimassa (katso myös ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö sofosbuviiri ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet metaboliittien erittyvän rintamaitoon (katso tarkemmat tiedot kohdasta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Siksi Sovaldi-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja Sovaldi-valmisteen vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sovaldi-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että väsymystä ja huomiokyvyn häiriöitä, huimausta ja näön sumenemista on ilmoitettu käytettäessä sofosbuviiria yhdessä peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto aikuisilla

Haittavaikutusten arviointi perustuu viidestä faasin 3 kliinisestä tutkimuksesta (sekä kontrolloituja että kontrolloimattomia) saatuihin yhdistettyihin tietoihin.

Sovaldi-valmistetta on tutkittu yhteiskäytössä ribaviriinin kanssa, joko peginterferoni alfan kanssa tai ilman peginterferoni alfaa. Tässä yhteydessä erityisesti sofosbuviirille ominaisia haittavaikutuksia ei

ole havaittu. Yleisimpiä haittavaikutuksia sofosbuviiria ja ribaviriinia tai sofosbuviiria, ribaviriinia ja peginterferoni alfaa saaneilla potilailla olivat väsymys, päänsärky, pahoinvointi ja unettomuus.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu käytettäessä sofosbuviiria yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa (taulukko 6). Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) tai hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Taulukko 6: Haittavaikutukset, jotka on havaittu käytettäessä sofosbuviiria yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa

Esiintymistiheys	**SOF[a] + RBV[b]**	**SOF + PEG[c] + RBV**
Infektiot ja infestaatiot:		
Yleinen	nasofaryngiitti	
Veri ja imukudos:		
Hyvin yleinen	alentunut hemoglobiiniarvo	anemia, neutropenia, alentunut lymfosyyttien määrä, alentunut verihiutaleiden määrä
Yleinen	anemia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:		
Hyvin yleinen	ruokahalun väheneminen[d]	ruokahalun väheneminen
Yleinen		painon lasku
Psyykkiset häiriöt:		
Hyvin yleinen	unettomuus	unettomuus
Yleinen	masennus	masennus, ahdistuneisuus, agitaatio
Hermosto:		
Hyvin yleinen	päänsärky	huimaus, päänsärky
Yleinen	huomiokyvyn häiriöt	migreeni, muistin heikkeneminen, huomiokyvyn häiriöt
Silmät:		
Yleinen		näön sumeneminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:		
Hyvin yleinen		hengenahdistus, yskä
Yleinen	hengenahdistus, hengenahdistus rasituksen yhteydessä, yskä	hengenahdistus rasituksen yhteydessä
Ruoansulatuselimistö:		
Hyvin yleinen	pahoinvointi	ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen	vatsavaivat, ummetus, dyspepsia	ummetus, suun kuivuminen, gastroesofageaalinen refluksi
Maksa ja sappi:		
Hyvin yleinen	veren bilirubiiniarvojen nousu	veren bilirubiiniarvojen nousu
Iho ja ihonalainen kudos:		
Hyvin yleinen		ihottuma, kutina
Yleinen	alopesia, kuiva iho, kutina	alopesia, kuiva iho
Luusto, lihakset ja sidekudos:		
Hyvin yleinen		nivelkipu, lihaskipu
Yleinen	nivelkipu, selkäkipu, lihaskouristukset, lihaskipu	selkäkipu, lihaskouristukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:		
Hyvin yleinen	väsymys, ärtyneisyys	vilunväreet, väsymys, influenssan kaltaiset oireet, ärtyneisyys, kipu, kuume
Yleinen	kuume, astenia	rintakipu, astenia

a. SOF = sofosbuviiri; b. RBV = ribaviriini; c. PEG = peginterferoni alfa. d. Ruokahalun vähenemistä havaittiin haittavaikutuksena 3 – < 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla, kun Sovaldi-valmistetta käytettiin yhdistelmänä ribaviriinioraaliliuoksen kanssa.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen rytmihäiriöt
Vaikeita bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviiria sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin ja/tai muiden sykettä hidastavien lääkevalmisteiden kanssa tai ilman niitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ihosairaudet
Esiintymistiheys tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Muut erityisryhmät

Samanaikainen HIV/HCV-infektio
Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa sofosbuviirin ja ribaviriinin turvallisuusprofiili aikuispotilailla, joilla oli samanaikainen HCV/HIV-infektio, oli samanlainen kuin sofosbuviirilla ja ribaviriinillä hoidetuilla potilailla, joilla oli pelkästään HCV-infektio (ks. kohta 5.1).

Maksansiirtoa odottavat potilaat
Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa sofosbuviirin ja ribaviriinin turvallisuusprofiili maksansiirtoa odottavilla aikuispotilailla, joilla oli HCV-infektio, oli samanlainen kuin sofosbuviirilla ja ribaviriinillä hoidetuilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt
Avoimessa tutkimuksessa (tutkimus 0154) sofosbuviiria annettiin kiinteäannoksisena yhdistelmänä ledipasviirin kanssa 12 viikon ajan 18 potilaalle, joilla oli genotyypin 1 krooninen hepatiitti C ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta. Sofosbuviirin turvallisuutta kiinteäannoksisena yhdistelmänä joko ledipasviirin tai velpatasviirin kanssa on tutkittu 154 potilaalla, joilla oli dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti (tutkimukset 4062 ja 4063). Tässä tutkimuksessa altistus sofosbuviirin metaboliitille GS-331007 oli 20-kertainen, mikä ylitti pitoisuudet, joilla haittavaikutuksia on havaittu prekliinisissä tutkimuksissa. Tässä niukassa kliinisiä tietoja koskevassa turvallisuusaineistossa haittatapahtumien ja kuolemien esiintyvyys ei ollut selvästi suurempi verrattuna siihen, mitä on odotettavissa ESRD-potilailla.

Aikuiset maksansiirtopotilaat
Sofosbuviirin ja ribaviriinin turvallisuusprofiili oli samanlainen kroonista hepatiitti C -infektiota sairastavilla maksansiirron saaneilla aikuispotilailla sekä potilailla, jotka saivat sofosbuviiria ja ribaviriinia faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Tutkimuksessa 0126 hemoglobiiniarvon laskut hoidon aikana olivat hyvin yleisiä: 32,5 %:lla (13/40 potilaalla) hemoglobiiniarvo laski alle 10 g/dl, joista yhdellä hemoglobiiniarvo laski vielä alle 8,5 g/dl. Kahdeksan potilasta (20 %) sai epoetiini- ja/tai verivalmistetta. Viidellä potilaalla (12,5 %:lla) tutkimuslääkitystä muutettiin tai se keskeytettiin tai lopetettiin haittavaikutuksen vuoksi.

Pediatriset potilaat
Sovaldi-valmisteen turvallisuus ja teho vähintään 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla perustuvat faasin 2 avoimessa kliinisessä tutkimuksessa Sovaldi-valmisteella ja ribaviriinilla 12 viikon ajan (genotyypin 2 potilaat) ja 24 viikon ajan (genotyypin 3 potilaat) hoidetusta 106 potilaasta saatuihin tietoihin. Erityisesti Sovaldi-valmisteelle ominaisia haittavaikutuksia ei ole havaittu. Havaitut haittavaikutukset olivat yleisesti ottaen samankaltaisia kuin Sovaldi-valmisteen ja ribaviriinin yhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla havaitut haittavaikutukset (ks. taulukko 6). Ruokahalun vähenemistä havaittiin hyvin yleisenä haittavaikutuksena 3 – < 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla, kun Sovaldi-valmistetta annettiin yhdistelmänä ribaviriinioraaliliuoksen kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin dokumentoitu sofosbuviiriannos on ollut yksi supraterapeuttinen 1 200 mg:n sofosbuviiriannos, joka annettiin 59 terveelle henkilölle. Kyseisessä tutkimuksessa ei havaittu odottamattomia vaikutuksia tällä annostasolla, ja haittavaikutukset olivat esiintymistiheydeltään ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin lumelääkkeen ja 400 mg:n sofosbuviiriannoksen hoitoryhmistä ilmoitetut haittavaikutukset. Tätä korkeampien annosten vaikutuksia ei tunneta.

Spesifistä vastalääkettä Sovaldi-valmisteen yliannostukseen ei tunneta. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava myrkytysoireiden varalta. Sovaldi-valmisteen yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Hemodialyysilla voidaan tehokkaasti poistaa (erittymissuhde 53 %) pääasiallista kiertävää metaboliittia GS-331007:ta. 4 tunnin hemodialyysi poisti 18 % annetusta annoksesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet; ATC-koodi: J05AP08

Vaikutusmekanismi

Sofosbuviiri on HCV:n NS5B RNA- riippuvaisen RNA-polymeraasin pan-genotyyppinen estäjä. Tämä polymeraasi on oleellinen virusreplikaation kannalta. Sofosbuviiri on nukleotidirakenteinen aihiolääke, joka muuttuu solunsisäisessä metaboliassa farmakologisesti aktiiviseksi uridiinianalogitrifosfaatiksi (GS-461203), jonka NS5B-polymeraasi voi yhdistää HCV-RNA:han ja joka toimii ketjun katkaisijana. Biokemiallisessa testissä GS-461203 esti HCV-genotyypeistä 1b, 2a, 3a ja 4a peräisin olleen rekombinantin NS5B:n polymeraasiaktiivisuutta ja sen 50 % estopitoisuus (IC_{50}) vaihteli välillä 0,7-2,6 µM. GS-461203 (sofosbuviirin aktiivinen metaboliitti) ei ole ihmisen DNA- ja RNA-polymeraasien estäjä eikä mitokondrioiden RNA:n polymeraasin estäjä.

Antiviraalinen aktiivisuus

HCV-replikonimäärityksissä sofosbuviirin efektiivisen pitoisuuden (EC_{50}) arvot verrattuna täyspitkiin replikoneihin genotyypeistä 1a, 1b, 2a, 3a ja 4a olivat 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 ja 0,04 µM tässä järjestyksessä ja sofosbuviirin EC_{50}-arvot verrattuna NS5B:tä koodaaviin kimeerisiin 1b-replikoneihin genotyypistä 2b, 5a tai 6a olivat 0,014-0,015 µM. Sofosbuviirin keskimääräinen ± SD EC_{50}-arvo verrattuna kliinisistä isolaateista saatuihin, NS5B-sekvenssejä koodaaviin kimeerisiin replikoneihin oli 0,068 ± 0,024 µM genotyypin 1a osalta (n = 67), 0,11 ± 0,029 µM genotyypin 1b osalta (n = 29), 0,035 ± 0,018 µM genotyypin 2 osalta (n = 15) ja 0,085 ± 0,034 µM genotyypin 3a osalta (n = 106). Näissä määrityksissä sofosbuviirin antiviraalinen aktiivisuus *in vitro* vähemmän yleisiä genotyyppejä 4, 5 ja 6 vastaan oli samanlainen kuin genotyyppien 1, 2 ja 3 kohdalla havaittu aktiivisuus.

Ihmisen 40 % seerumilla ei ollut vaikutusta sofosbuviirin aktiivisuuteen HCV-virusta vastaan.

Resistenssi

Soluviljelyssä
HCV-replikoneja, joiden sofosbuviiriherkkyys on alentunut, on valittu soluviljelyyn useiden genotyyppien osalta, mukaan lukien 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a. Alentunut herkkyys sofosbuviirille liitettiin primaariseen NS5B-substituutioon S282T kaikissa tutkituissa replikonigenotyypeissä.

S282T-substituution paikkaohjattu mutageneesi 8 genotyypin replikoneissa tuotti 2-18-kertaisesti alentuneen sofosbuviiriherkkyyden ja vähensi virusten replikaatiokapasiteettia 89–99 prosentilla verrattuna vastaavaan villityyppiin. Biokemiallisissa testeissä genotyypeistä 1b, 2a, 3a ja 4a saatu, S282-substituutiota ilmentävä rekombinantti NS5B-polymeraasi osoitti alentunutta GS-461203-herkkyyttä verrattuna vastaaviin villityyppeihin.

Kliinisissä tutkimuksissa – aikuiset
Yhdistetyssä analyysissä, jossa 991 potilasta sai sofosbuviiria faasin 3 tutkimuksissa, 226 potilasta oli otettavissa resistenssianalyysiin seuraavista syistä: hoito oli virologisesti epäonnistunut tai he olivat lopettaneet tutkimuslääkkeen varhain ja HCV-RNA oli > 1 000 IU/ml. Lähtötilanteen jälkeisiä NS5B-sekvenssejä oli käytettävissä 225 potilaalta 226:sta, ja näistä potilaista 221:ltä oli käytettävissä syväsekvensointitietoja (määrityksessä 1 %:n raja-arvo). Sofosbuviiriresistenssiin liittyvää S282T-substituutiota ei todettu yhdelläkään näistä potilaista syväsekvensoinnin tai populaatiosekvensoinnin avulla. NS5B-polymeraasin S282T-substituutio havaittiin yhdellä potilaalla, joka sai Sovaldi-monoterapiaa faasin 2 tutkimuksessa. Tällä potilaalla oli < 1 % HCV S282T lähtötilanteessa ja hänelle kehittyi S282T (> 99 %) 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen, mikä johti sofosbuviirin EC_{50}-arvon 13,5-kertaiseen muutokseen ja vähensi virusten replikaatiokapasiteettia. S282T-substituutio palasi villityypiksi seuraavien 8 viikon aikana eikä ollut enää havaittavissa syväsekventoinnilla 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä.

Kaksi NS5B-substituutiota, L159F ja V321A, havaittiin useiden genotyypin 3 HCV-infektiopotilaiden hoidon päättymisen jälkeisistä relapsinäytteissä faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavien isolaattien fenotyyppisessä sofosbuviiri- tai ribaviriiniherkkyydessä ei havaittu muutosta näillä substituutioilla. Lisäksi havaittiin S282R- ja L320F-substituutioita käytettäessä syväsekventointia osittaisen hoitovasteen saavuttaneella potilaalla ennen siirtoleikkausta. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Lähtötilanteen HCV-polymorfismien vaikutus hoidon lopputulokseen

Aikuispotilaat
Lähtötilanteen NS5B-sekvenssit saatiin faasin 3 tutkimuksista 1 292 potilaalta populaatiosekvansoinnilla eikä S282T-substituutiota havaittu yhdelläkään potilaalla, jolla oli käytettävissä oleva lähtötilanteen sekvenssi. Analyysissa, jossa arvioitiin lähtötilanteen polymorfismien vaikutusta hoidon lopputulokseen, ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä minkään HCV NS5B-variantin lähtötilanteessa esiintymisen ja hoidon lopputuloksen välillä.

Pediatriset potilaat
NS5B RAV -varianttien olemassaolo ei vaikuttanut hoidon lopputulokseen; kaikki potilaat, joilla oli lähtötilanteessa NS5B-nukleosidiestäjien RAV-variantteja, saavuttivat SVR:n sofosbuviirihoidon jälkeen.

Ristiresistenssi

Sofosbuviiriresistenssiin liittyviä S282T-substituutioita ilmentävät HCV-replikonit olivat täysin herkkiä HCV-lääkkeiden muille luokille. Sofosbuviiri säilytti aktiivisuuden NS5B-substituutioita L159F ja L320F vastaan, jotka on liitetty resistenssiin muille nukleosidiestäjille. Sofosbuviiri oli täysin aktiivinen sellaisia substituutioita vastaan, jotka on liitetty resistenssiin muille suoravaikutteisille eri vaikutusmekanismein toimiville viruslääkkeille, kuten esimerkiksi ei-nukleosidisille NS5B-estäjille, NS3proteaasinestäjille and NS5A-estäjille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sofosbuviirin tehoa arvioitiin viidessä faasin 3 tutkimuksessa kaikkiaan 1 568 aikuispotilaalla, joilla oli jokin kroonisen hepatiitti C:n genotyypeistä 1-6. Yksi tutkimus suoritettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli kroonisen hepatiitti C:n genotyyppi 1, 4, 5 tai 6, antaen sofosbuviiria yhdessä peginterferoni alfa 2a:n ja ribaviriinin kanssa. Neljä muuta tutkimusta suoritettiin potilailla, joilla oli kroonisen hepatiitti C:n genotyyppi 2 tai 3, ja joissa sofosbuviiria

annettiin yhdessä ribaviriinin kanssa. Näistä tutkimuksista yksi suoritettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla, yksi interferonin suhteen intoleranteilla, sopimattomilla tai haluttomilla potilailla, yksi aiemmin interferonipohjaista hoitoa saaneilla potilailla ja yksi potilailla riippumatta heidän aiemmasta hoitohistoriastaan tai siitä, voivatko he saada interferonihoitoa. Näihin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli kompensoitunut maksasairaus, mukaan lukien kirroosi. Sofosbuviiria annettiin kerran vuorokaudessa 400 mg:n annoksena. Ribaviriiniannos määräytyi painon mukaan ollen 1 000-1 200 mg päivittäin kahteen annokseen jaettuna ja peginterferoni alfa 2a:n annos tarvittaessa oli 180 µg viikossa. Hoidon kesto oli jokaisessa tutkimuksessa ennalta määrätty, eivätkä potilaiden HCV-RNA-pitoisuudet vaikuttaneet siihen (ei vasteen ohjaamaa algoritmia).

Plasman HCV-RNA-arvot mitattiin kliinisten tutkimusten aikana käyttäen High Pure System -järjestelmän kanssa käytettävää COBAS TaqMan HCV -testiä (versio 2.0). Määrityksen alempi kvantifiointiraja (*lower limit of quantification*, LLOQ) oli 25 IU/ml. Ensisijainen päätetapahtuma, jonka avulla pyrittiin määrittämään HCV:n paranemisprosentti kaikkien tutkimusten osalta, oli pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (*sustained virologic response*, SVR), joka määriteltiin seuraavasti: HCV-RNA alle LLOQ:n 12 viikon kohdalla hoidon päätyttyä (SVR12).

Kliiniset tutkimukset potilailla joilla on genotyypin 1, 4, 5 ja 6 krooninen hepatiitti C

Aiemmin hoitamattomat aikuispotilaat - NEUTRINO (tutkimus 110)
NEUTRINO oli avoin, yksihaarainen tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikkoa kestänyttä sofosbuviirin, peginterferoni alfa 2a:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli genotyypin 1, 4, 5 tai 6 HCV-infektio.

Hoidettujen potilaiden (n = 327) mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihtelualue: 19–70); 64 % potilaista oli miehiä; 79 % valkoihoisia; 17 % mustaihoisia; 14 % latinalaisamerikkalaisia; painoindeksin keskiarvo oli 29 kg/m^2 (vaihtelualue: 18–56 kg/m^2); 78 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 $\log_{10}$ IU/ml; 17 %:lla oli kirroosi; 89 %:lla oli HCV-genotyyppi 1 ja 11 %:lla oli HCV:n genotyyppi 4, 5 tai 6. Taulukosta 7 nähdään sofosbuviiri + peginterferoni alfa + ribaviriini -hoitoryhmän hoitovasteet.

Taulukko 7: Hoitovasteet NEUTRINO-tutkimuksessa

	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa (n = 327)
Kokonais-SVR12	91 % (296/327)
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta	
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/327
Relapsi[a]	9 % (28/326)
Muu[b]	1 % (3/327)

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Valikoitujen alaryhmien hoitovasteet esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8: Valikoitujen alaryhmien SVR12-vasteet NEUTRINO-tutkimuksessa

	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa (n = 327)
Genotyyppi	
Genotyyppi 1	90 % (262/292)
Genotyyppi 4, 5 tai 6	97 % (34/35)
Kirroosi	
Ei	93 % (253/273)
Kyllä	80 % (43/54)
Rotu	
Musta	87 % (47/54)
Muu kuin musta	91 % (249/273)

SVR12-vasteet olivat yhtä korkeat potilailla, joilla oli lähtötilanteessa IL28B C/C-alleeli [94/95 (99 %)] ja joilla oli muu kuin C/C (C/T tai T/T) -alleeli [202/232 (87 %)].

27/28 potilasta, joilla oli genotyypin 4 HCV-infektio, saavutti SVR12:n. Yksi potilas, jolla oli genotyyppi 5, ja kaikki 6 potilasta, joilla oli tässä tutkimuksessa genotyypin 6 HCV-infektio, saavuttivat SVR12:n.

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on genotyypin 2 ja 3 krooninen hepatiitti C

Aiemmin hoitamattomat aikuiset - FISSION (tutkimus 1231)
FISSION oli satunnaistettu, avoin, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin 12 viikon sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoa 24 viikon peginterferoni alfa 2a- ja ribaviriinihoitoon aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli genotyypin 2 tai 3 HCV-infektio. Sofosbuviiri + ribaviriinihaarassa ribaviriiniannos määräytyi painon mukaan ollen 1 000-1 200 mg/vrk ja peginterferoni alfa 2a + ribaviriinihaarassa 800 mg/vrk painosta riippumatta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 ja stratifioitiin kirroosin (esiintyminen *versus* puuttuminen), HCV:n genotyypin (2 *versus* 3) ja lähtötilanteen HCV-RNA-tason (< 6 $\log_{10}$ IU/ml *versus* ≥ 6 $\log_{10}$ IU/ml) perusteella. Potilaat, joiden HCV-genotyyppi oli 2 tai 3, otettiin mukaan tutkimukseen suunnilleen suhteessa 1:3.

Hoidettujen potilaiden (n = 499) mediaani-ikä oli 50 vuotta (vaihtelualue: 19–77); 66 % potilaista oli miehiä; 87 % valkoihoisia; 3 % mustaihoisia; 14 % latinalaisamerikkalaisia; painoindeksin keskiarvo oli 28 kg/m^2 (vaihtelualue: 17–52 kg/m^2); 57 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 $\log_{10}$ IU/ml; 20 %:lla oli kirroosi; 72 %:lla oli HCV-genotyyppi 3. Taulukosta 9 nähdään sofosbuviiri + ribaviriini ja peginterferoni alfa + ribaviriini -hoitoryhmien hoitovasteet.

Taulukko 9: Hoitovasteet FISSION-tutkimuksessa

	SOF+RBV 12 viikkoa (n = 256)[a]	**PEG+RBV 24 viikkoa (n = 243)**
Kokonais-SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotyyppi 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotyyppi 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Relapsi[b]	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Muu[c]	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. Tehoanalyysi sisältää 3 potilasta, joilla on rekombinantti genotyypin 2/1 HCV-infektio.
b. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
c. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Kokonais-SVR12-vasteiden ero sofosbuviiri + ribaviriinihoitoryhmän ja peginterferon alfa + ribaviriinihoitoryhmän välillä oli 0,3 % (95 %:n luottamusväli: -7,5 %-8,0 %) ja tutkimus täytti ennalta määritetyn yhdenvertaisuuden kriteerin.

Kirroosia sairastavien potilaiden hoitovasteet lähtötilanteessa on esitetty taulukossa 10 HCV-genotyypeittäin.

Taulukko 10: SVR12-vasteet kirroosin ja genotyypin mukaan FISSION-tutkimuksessa

	Genotyyppi 2		**Genotyyppi 3**	
	SOF+RBV 12 viikkoa (n = 73)[a]	**PEG+RBV 24 viikkoa (n = 67)**	**SOF+RBV 12 viikkoa (n = 183)**	**PEG+RBV 24 viikkoa (n = 176)**
Kirroosi				
Ei	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Kyllä	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

a. Tehoanalyysi sisältää 3 potilasta, joilla on rekombinantti genotyypin 2/1 HCV-infektio.

Interferonin suhteen intolerantit, sopimattomat tai haluttomat aikuiset - POSITRON (tutkimus 107)
POSITRON oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa tutkittiin 12 viikon sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoa (n = 207) verrattuna lumelääkkeeseen (n = 71) potilailla, jotka ovat interferonin suhteen intolerantteja, sopimattomia tai haluttomia. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:1 ja stratifioitiin kirroosin perusteella (esiintyminen *versus* puuttuminen).

Hoidettujen potilaiden (n = 278) mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihtelualue: 21–75); 54 % potilaista oli miehiä; 91 % valkoihoisia; 5 % mustaihoisia; 11 % latinalaisamerikkalaisia; painoindeksin keskiarvo oli 28 kg/m^2 (vaihtelualue: 18–53 kg/m^2); 70 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 $\log_{10}$ IU/ml; 16 %:lla oli kirroosi; 49 %:lla oli HCV-genotyyppi 3. Potilaiden, jotka olivat interferonin suhteen intolerantteja, sopimattomia tai haluttomia, osuudet olivat vastaavasti 9 %, 44 % ja 47 %. Useimmat potilaista eivät olleet saaneet aiemmin HCV-hoitoa (81,3 %). Taulukosta 11 nähdään sofosbuviiri- + ribaviriinihoitoryhmän ja lumelääkeryhmän hoitovasteet.

Taulukko 11: Hoitovasteet POSITRON-tutkimuksessa

	SOF+RBV 12 viikkoa (n = 207)	**Lumelääke 12 viikkoa (n = 71)**
Kokonais-SVR12	78 % (161/207)	0/71
Genotyyppi 2	93 % (101/109)	0/34
Genotyyppi 3	61 % (60/98)	0/37
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/207	97 % (69/71)
Relapsi[a]	20 % (42/205)	0/0
Muu[b]	2 % (4/207)	3 % (2/71)

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Sobosbuviiri- ja ribaviriinihoitoryhmän SVR12-vaste oli tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,001$).

Taulukossa 12 nähdään genotyypeittäin kirroosin ja interferonin luokitteluun perustuva alaryhmäanalyysi.

Taulukko 12: Valikoitujen alaryhmien SVR12-vasteet genotyypeittäin POSITRON-tutkimuksessa

	SOF+RBV 12 viikkoa	
	Genotyyppi 2 (n = 109)	**Genotyyppi 3 (n = 98)**
Kirroosi		
Ei	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Kyllä	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Interferoni-luokitus		
Sopimaton	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Intolerantti	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Haluton	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Aiemmin hoitoa saaneet aikuiset - FUSION (tutkimus 108)
FUSION oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa tutkittiin 12 tai 16 viikkoa kestänyttä sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoa potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR-vastetta aikaisemmalla interferonipohjaisella hoidolla (relapsoijat ja hoitoon reagoimattomat). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 ja stratifioitiin kirroosin (esiintyminen *versus* puuttuminen) ja HCV-genotyypin (2 *versus* 3) perusteella.

Hoidettujen potilaiden (n = 201) mediaani-ikä oli 56 vuotta (vaihtelualue: 24–70); 70 % potilaista oli miehiä; 87 % valkoihoisia; 3 % mustaihoisia; 9 % latinalaisamerikkalaisia; painoindeksin keskiarvo oli 29 kg/m^2 (vaihtelualue: 19–44 kg/m^2); 73 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 $\log_{10}$ IU/ml; 34 %:lla oli kirroosi; 63 %:lla oli HCV-genotyyppi 3. Relapseja oli aikaisemmin ollut 75 %:lla. Taulukosta 13 nähdään sofosbuviiri- + ribaviriinihoitoryhmien hoitovasteet 12 viikon ja 16 viikon hoidon osalta.

Taulukko 13: Hoitovasteet FUSION-tutkimuksessa

	SOF+RBV 12 viikkoa (n = 103)[a]	**SOF+RBV 16 viikkoa (n = 98)[a]**
Kokonais-SVR12	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotyyppi 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotyyppi 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/103	0/98
Relapsi[b]	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Muu[c]	3 % (3/103)	0/98

a. Tehoanalyysi sisältää 6 potilasta, joilla on rekombinantti genotyypin 2/1 HCV-infektio.
b. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
c. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Taulukossa 14 nähdään alaryhmäanalyysi genotyypeittäin kirroosin ja aiemman HCV-hoidon aikaansaaman vasteen mukaan luokiteltuna.

Taulukko 14: Valikoitujen alaryhmien SVR12-vasteet genotyypeittäin FUSION-tutkimuksessa

	Genotyyppi 2		**Genotyyppi 3**	
	SOF+RBV 12 viikkoa (n = 39)	**SOF+RBV 16 viikkoa (n = 35)**	**SOF+RBV 12 viikkoa (n = 64)**	**SOF+RBV 16 viikkoa (n = 63)**
Kirroosi				
Ei	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)

	Genotyyppi 2		Genotyyppi 3	
	SOF+RBV 12 viikkoa (n = 39)	**SOF+RBV 16 viikkoa (n = 35)**	**SOF+RBV 12 viikkoa (n = 64)**	**SOF+RBV 16 viikkoa (n = 63)**
Kyllä	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Aiemman HCV-hoidon aikaansaama vaste				
Relapsoija	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Hoitoon reagoimaton	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoitoa saaneet aikuiset - VALENCE (tutkimus 133)
VALENCE oli faasin 3 tutkimus, jossa arvioitiin sofosbuviirin käyttöä yhdessä painon mukaan määräytyvän ribaviriiniannoksen kanssa genotyypin 2 tai 3 HCV-infektion hoidossa aiemmin hoitamattomilla potilailla tai potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR-vastetta aikaisemmalla interferonipohjaisella hoidolla, mukaan lukien potilaat, joilla oli kompensoitunut kirroosi. Tutkimuksessa oli tarkoitus verrata sofosbuviiria ja ribaviriinia lumelääkkeeseen 12 viikon ajan. Ilmaantuneiden tietojen perusteella sokkoutus kuitenkin purettiin ja kaikilla genotyypin 2 HCV-potilailla jatkettiin sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoa 12 viikon ajan, kun taas genotyypin 3 HCV-potilaiden hoitoa pidennettiin 24 viikkoon. Muutoshetkellä yksitoista genotyypin 3 HCV-potilasta oli jo saanut 12 viikon ajan sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoa.

Hoidettujen potilaiden (n = 419) mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihtelualue: 19–74); 60 % potilaista oli miehiä; painoindeksin mediaani oli 25 kg/m^2 (vaihtelualue: 17–44 kg/m^2); lähtötilanteen HCV-RNA-tason keskiarvo oli 6,4 $\log_{10}$ IU/ml; 21 %:lla oli kirroosi; 78 %:lla oli HCV-genotyyppi 3. Relapseja oli aikaisemmin ollut 65 %:lla. Taulukosta 15 nähdään sofosbuviiri + ribavariinihoitoryhmien hoitovasteet 12 viikon ja 24 viikon hoidon osalta.

Lumelääkettä saavat potilaat eivät ole mukana taulukoissa, koska kukaan heistä ei saavuttanut SVR12-vastetta.

Taulukko 15: Hoitovasteet VALENCE-tutkimuksessa

	Genotyyppi 2 SOF+RBV 12 viikkoa (n = 73)	**Genotyyppi 3 SOF+RBV 12 viikkoa (n = 11)**	**Genotyyppi 3 SOF+RBV 24 viikkoa (n = 250)**
Kokonais-SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta			
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Relapsi[a]	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Muu[b]	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Taulukossa 16 nähdään alaryhmäanalyysi genotyypeittäin kirroosin ja aiemman HCV-hoidon altistuksen mukaan luokiteltuna.

Taulukko 16: Valikoitujen alaryhmien SVR12-vasteet genotyypeittäin VALENCE-tutkimuksessa

	Genotyyppi 2 SOF+RBV 12 viikkoa (n = 73)	**Genotyyppi 3 SOF+RBV 24 viikkoa (n = 250)**
Aiemmin hoitamattomat	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Ei-kirroottinen	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Kirroottinen	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Aiemmin hoitoa saaneet	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Ei-kirroottinen	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Kirroottinen	88 % (7/8)	60 % (27/45)

SVR12:n ja SVR24:n välinen yhtäpitävyys
SVR12:n ja SVR24:n (SVR 24 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen) välinen yhtäpitävyys hoidon jälkeen, jossa sofosbuviiria käytettiin yhdessä ribaviriinin tai ribaviriinin ja pegyloidun interferonin kanssa, osoittaa, että positiivinen ennustearvo on 99 % ja negatiivinen ennustearvo on 99 %.

Kliininen teho ja turvallisuus erityisryhmissä

Aikuispotilaat, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio - PHOTON-1 (tutkimus 123)
Sofosbuviiria tutkittiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin 12 tai 24 viikon sofosbuviiri- ja ribaviriinihoidon tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli genotyypin 1, 2 tai 3 krooninen hepatiitti C ja samanaikainen HIV-1-infektio. Genotyypin 2 ja 3 potilaat olivat joko aiemmin hoitamattomia tai hoitoa saaneita, kun taas genotyypin 1 potilaat olivat aiemmin hoitamattomia. Hoidon kesto oli 12 viikkoa aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli genotyypin 2 tai 3 HCV-infektio, ja 24 viikkoa aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli genotyypin 3 HCV-infektio, sekä potilailla, joilla oli genotyypin 1 HCV-infektio. Potilaat saivat 400 mg sofosbuviiria ja painon määrittämän annoksen ribaviriiniä (1 000 mg potilaille, joiden paino oli < 75 kg ja 1 200 mg potilaille, joiden paino oli ≥ 75 kg). Potilaita ei joko hoidettu retroviruslääkkeillä (CD4+ -solujen määrä > 500 solua/mm^3) tai heillä oli virologisesti vaimennettu HIV-1-tartunta (CD4+ -solujen määrä > 200 solua/mm^3). Lähtötilanteessa 95 % potilaista sai hoitoa retroviruslääkkeillä. Alustavat SVR12-tiedot ovat saatavilla 210 potilaalta.

Taulukossa 17 nähdään hoitovasteet genotyypin ja aiemman HCV-hoidon altistuksen mukaan luokiteltuna.

Taulukko 17: Hoitovasteet PHOTON-1-tutkimuksessa

	Genotyyppi 2/3 aiemmin hoitamattomat SOF+RBV 12 viikkoa (n = 68)	**Genotyyppi 2/3 aiemmin hoitoa saaneet SOF+RBV 24 viikkoa (n = 28)**	**Genotyyppi 1 aiemmin hoitamattomat SOF+RBV 24 viikkoa (n = 114)**
Kokonais-SVR12	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Tulokset potilailla ilman SVR12:ta			
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Relapsi[a]	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Muu[b]	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

a. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa tarkastuksessa.
b. "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta eivätkä täyttäneet virologisen epäonnistumisen kriteerejä (esim. eivät osallistuneet seurantaan).

Taulukossa 18 nähdään alaryhmäanalyysi genotyypeittäin kirroosin mukaan luokiteltuna.

Taulukko 18: Valikoitujen alaryhmien SVR12-vasteet genotyypeittäin PHOTON-1-tutkimuksessa

	HCV-genotyyppi 2		HCV-genotyyppi 3	
	SOF+RBV 12 viikkoa AH (n = 26)	**SOF+RBV 24 viikkoa AHS (n = 15)**	**SOF+RBV 12 viikkoa AH (n = 42)**	**SOF+RBV 24 viikkoa AHS (n = 13)**
Kaikki	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Ei kirroosia	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Kirroosi	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

AH = aiemmin hoitamattomat; AHS = aiemmin hoitoa saaneet.

Maksansiirtoa odottavat aikuispotilaat - tutkimus 2025
Sofosbuviiria tutkittiin maksansiirtoa odottavilla HCV-infektiopotilailla avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin siirtoleikkauksen jälkeisen HCV-uusintainfektion ehkäisemiseksi ennen siirtoleikkausta annetun sofosbuviirin ja ribaviriinin tehoa ja turvallisuutta. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli siirtoleikkauksen jälkeinen virologinen vaste (*post-transplant virologic response*, pTVR; HCV-RNA < LLOQ 12 viikkoa siirtoleikkauksen jälkeen). Genotyypistä riippumatta HCV-infektiopotilaille, joilla oli hepatosellulaarinen karsinooma (HCC) ja jotka täyttivät MILAN-kriteerit, annettiin 400 mg sofosbuviiria ja 1 000-1 200 mg ribaviriinia päivittäin enintään 24 viikon ajan, joka sittemmin muutettiin 48 viikoksi, tai siirtoleikkaukseen asti, riippuen siitä, mikä saavutettiin ensin. 61 potilaalla, jotka saivat sofosbuviiria ja ribaviriinia, suoritettiin välianalyysi; valtaosalla potilaista oli HCV-genotyyppi 1, 44 potilasta oli CPT-luokassa A ja 17 potilasta oli CPT-luokassa B. Näistä 61 potilaasta 44:lle tehtiin maksansiirto enintään 48 sofosbuviiri- ja ribaviriinihoitoviikon jälkeen; 41 potilaalla HCV-RNA oli < LLOQ siirtoleikkauksen ajankohtana. 41 siirtoleikkauspotilaan, joilla HCV-RNA oli < LLOQ, virologinen vaste esitetään taulukossa 19. Siirtoleikkausta edeltäneen virussupression kesto oli pTVR:n tärkein ennustava tekijä niillä potilailla, joilla HCV-RNA oli < LLOQ siirtoleikkauksen ajankohtana.

Taulukko 19: Virologinen vaste siirtoleikkauksen jälkeen potilailla, joilla HCV-RNA oli < LLOQ maksansiirtoleikkauksen ajankohtana

	Viikko 12 siirtoleikkauksen jälkeen (pTVR)[b]
Virologinen vaste arvioitavissa olleilla potilailla[a]	23/37 (62 %)

a. Arvioitavissa olleiksi potilaiksi määriteltiin ne, jotka olivat saavuttaneet tietyn ajankohdan välianalyysin suorittamisajankohtana.
b. pTVR: siirtoleikkauksen jälkeinen virologinen vaste (HCV-RNA oli < LLOQ 12 viikkoa leikkauksen jälkeen).

Niillä potilailla, jotka lopettivat hoidon protokollan mukaan 24 viikon jälkeen, relapsien osuus oli 11/15.

Aikuiset maksansiirtopotilaat – tutkimus 0126
Sofosbuviiria tutkittiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin 24 viikkoa kestäneen sofosbuviiri- ja ribaviriinihoidon tehoa ja turvallisuutta maksansiirron saaneilla potilailla, joilla oli krooninen hepatiitti C -infektio. Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joille oli tehty maksansiirto 6-150 kuukautta ennen seulontaa. Potilailla oli seulonnassa HCV RNA vähintään 10^4 IU/ml ja dokumentoitua näyttöä kroonisesta HCV-infektiosta ennen maksansiirtoa. Ribaviriinin aloitusannos oli 400 mg, joka annettiin kahteen vuorokausiannokseen jaettuna. Jos potilaiden hemoglobiiniarvo pysyi vähintään tasolla 12 g/dl, ribaviriiniannosta nostettiin viikoilla 2, 4 ja sen jälkeen enintään 4 viikon välein, kunnes sopiva painonmukainen annos saavutettiin (1 000 mg vuorokaudessa alle75 kg painaville potilaille, 1 200 mg vuorokaudessa vähintään 75 kg painaville potilaille). Ribaviriiniannoksen mediaani oli 600 mg-800 mg vuorokaudessa viikoilla 4-24.

Tutkimukseen otettiin 40 potilasta (33:lla oli genotyypin 1 HCV-infektio, kuudella genotyypin 3 HCV-infektio ja yhdellä genotyypin 4 HCV-infektio). Näistä 35:lla potilaalla interferonipohjainen hoito oli aiemmin epäonnistunut ja 16:lla oli kirroosi. SVR12-vasteen saavutti 28 potilasta 40:stä (70 %): genotyypin 1 HCV-infektiota sairastavista potilaista SVR12:n saavutti 22/33 (73 %), genotyypin 3 potilaista 6/6 (100 %) ja genotyypin 4 potilaista 0/1 (0 %). Kaikki SVR12-vasteen saavuttaneet potilaat saavuttivat SVR24- ja SVR48-vasteen.

Tulosten yhteenveto hoidon ja sen keston mukaan luokiteltuna, tutkimusten vertailu

Seuraavissa taulukoissa (taulukot 20–23) esitetään faasin 2 ja faasin 3 tutkimusten annostusta koskevat tiedot, joita kliinikot voivat käyttää apunaan määrittäessään potilaalle parhaiten sopivaa hoitoa.

Taulukko 20: Tulokset hoidon ja sen keston mukaan luokiteltuna, genotyypin 1 HCV-infektiota koskevien tutkimusten vertailu

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
Aiemmin hoitamattomat[a] (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki	90 % (262/292)
		Genotyyppi 1a	92 % (206/225)
		Genotyyppi 1b	83 % (55/66)
		Ei kirroosia	93 % (253/273)
		Kirroosi	80 % (43/54)
Aiemmin hoitamattomat, joilla on samanaikainen HIV-infektio (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki	76 % (87/114)
		Genotyyppi 1a	82 % (74/90)
		Genotyyppi 1b	54 % (13/24)
		Ei kirroosia	77 % (84/109)
		Kirroosi	60 % (3/5)
Aiemmin hoitamattomat (QUANTUM[b] ja 11-1-0258[b])	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki[c]	65 % (104/159)
		Genotyyppi 1a[c]	69 % (84/121)
		Genotyyppi 1b[c]	53 % (20/38)
		Ei kirroosia[c]	68 % (100/148)
		Kirroosi[c]	36 % (4/11)

n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla on SVR12-vaste; N = ryhmän potilaiden kokonaislukumäärä.

a. Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, joilla on genotyypin 1 HCV-infektio, ei ole tietoja yhdistelmällä sofosbuviiri, peginterferoni alfa ja ribaviriini. Näiden potilaiden hoitamista ja sofosbuviiri-, peginterferoni alfa- ja ribaviriinihoidon keston mahdollista pidentämistä yli 12 viikon ja enintään 24 viikkoon on harkittava; etenkin niillä alaryhmillä, joilla on yksi tai useampia interferonipohjaisten hoitojen matalampaan vasteeseen aiemmin liitettyjä tekijöitä (ei aiempaa hoitovastetta peginterferoni alfan ja ribaviriinin yhdistelmähoidolle, pitkälle edennyt fibroosi/kirroosi, korkea lähtötason viruskonsentraatio, musta rotu, IL28B:n ei-CC-genotyyppi).

b. Nämä ovat eksploratiivisia tai faasin 2 tutkimuksia. Tuloksia on tulkittava varoen, sillä potilasmäärät ovat pieniä ja potilasvalinta saattaa vaikuttaa SVR-vasteisiin.

c. Yhteenveto molemmista tutkimuksista.

Taulukko 21: Tulokset hoidon ja sen keston mukaan luokiteltuna, genotyypin 2 HCV-infektiota koskevien tutkimusten vertailu

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
Aiemmin hoitamattomat (FISSION)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	95 % (69/73)
		Ei kirroosia	97 % (59/61)
		Kirroosi	83 % (10/12)
Interferonin suhteen intolerantit, sopimattomat tai haluttomat (POSITRON)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	93 % (101/109)
		Ei kirroosia	92 % (85/92)
		Kirroosi	94 % (16/17)
Aiemmin hoitoa saaneet (FUSION)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	82 % (32/39)
		Ei kirroosia	90 % (26/29)
		Kirroosi	60 % (6/10)
Aiemmin hoitamattomat (VALENCE)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	97 % (31/32)
		Ei kirroosia	97 % (29/30)
		Kirroosi	100 % (2/2)
Aiemmin hoitoa saaneet (VALENCE)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	90 % (37/41)
		Ei kirroosia	91 % (30/33)
		Kirroosi	88 % (7/8)
Aiemmin hoitoa saaneet (FUSION)	SOF+RBV 16 viikkoa	Kaikki	89 % (31/35)
		Ei kirroosia	92 % (24/26)
		Kirroosi	78 % (7/9)
Aiemmin hoitamattomat, joilla on samanaikainen HIV-infektio (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	88 % (23/26)
		Ei kirroosia	88 % (22/25)
		Kirroosi	100 % (1/1)
Aiemmin hoitoa saaneet, joilla on samanaikainen HIV-infektio (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki[a]	93 % (14/15)
		Ei kirroosia[a]	92 % (12/13)
		Kirroosi[a]	100 % (2/2)
Aiemmin hoitamattomat (ELECTRON[b] and PROTON[b])	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki[c]	96 % (25/26)
Aiemmin hoitoa saaneet (LONESTAR-2[b])	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki	96 % (22/23)
		Ei kirroosia	100 % (9/9)
		Kirroosi	93 % (13/14)

n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla on SVR12-vaste; N = ryhmän potilaiden kokonaislukumäärä.

a. Nämä tiedot ovat alustavia.

b. Nämä ovat eksploratiivisia tai faasin 2 tutkimuksia. Tuloksia on tulkittava varoen, sillä potilasmäärät ovat pieniä ja potilasvalinta saattaa vaikuttaa SVR-vasteisiin. ELECTRON-tutkimuksessa (N = 11) peginterferoni alfaa annettiin 4-12 viikkoa yhdessä sofosbuviirin + ribaviriinin kanssa.

c. Kaikki näihin kahteen tutkimukseen osallistuvista potilaista olivat ei-kirroottisia.

Taulukko 22: Tulokset hoidon ja sen keston mukaan luokiteltuna, genotyypin 3 HCV-infektiota koskevien tutkimusten vertailu

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
Aiemmin hoitamattomat (FISSION)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	56 % (102/183)
		Ei kirroosia	61 % (89/145)
		Kirroosi	34 % (13/38)
Interferonin suhteen intolerantit, sopimattomat tai haluttomat (POSITRON)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	61 % (60/98)
		Ei kirroosia	68 % (57/84)
		Kirroosi	21 % (3/14)
Aiemmin hoitoa saaneet (FUSION)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	30 % (19/64)
		Ei kirroosia	37 % (14/38)
		Kirroosi	19 % (5/26)
Aiemmin hoitoa saaneet (FUSION)	SOF+RBV 16 viikkoa	Kaikki	62 % (39/63)
		Ei kirroosia	63 % (25/40)
		Kirroosi	61 % (14/23)

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
Aiemmin hoitamattomat (VALENCE)	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki	93 % (98/105)
		Ei kirroosia	94 % (86/92)
		Kirroosi	92 % (12/13)
Aiemmin hoitoa saaneet (VALENCE)	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki	77 % (112/145)
		Ei kirroosia	85 % (85/100)
		Kirroosi	60 % (27/45)
Aiemmin hoitamattomat, joilla on samanaikainen HIV-infektio (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 viikkoa	Kaikki	67 % (28/42)
		Ei kirroosia	67 % (24/36)
		Kirroosi	67 % (4/6)
Aiemmin hoitoa saaneet, joilla on samanaikainen HIV-infektio (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 viikkoa	Kaikki[a]	92 % (12/13)
		Ei kirroosia[a]	100 % (8/8)
		Kirroosi[a]	80 % (4/5)
Aiemmin hoitamattomat (ELECTRON[b] and PROTON[b])	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki[c]	97 % (38/39)
Aiemmin hoitoa saaneet (LONESTAR-2[b])	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki	83 % (20/24)
		Ei kirroosia	83 % (10/12)
		Kirroosi	83 % (10/12)

n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla on SVR12-vaste; N = ryhmän potilaiden kokonaislukumäärä.

a. Nämä tiedot ovat alustavia.
b. Nämä ovat eksploratiivisia tai faasin 2 tutkimuksia. Tuloksia on tulkittava varoen, sillä potilasmäärät ovat pieniä ja potilasvalinta saattaa vaikuttaa SVR-vasteisiin. ELECTRON-tutkimuksessa (N = 11) peginterferoni alfaa annettiin 4-12 viikkoa yhdessä sofosbuviirin + ribaviriinin kanssa.
c. Kaikki näihin kahteen tutkimukseen osallistuvista potilaista olivat ei-kirroottisia.

Taulukko 23: Tulokset hoidon ja sen keston mukaan luokiteltuna, genotyyppien 4, 5 ja 6 HCV-infektiota koskevien tutkimusten vertailu

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
Aiemmin hoitamattomat (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 viikkoa	Kaikki	97 % (34/35)
		Ei kirroosia	100 % (33/33)
		Kirroosi	50 % (1/2)

n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla on SVR12-vaste; N = ryhmän potilaiden kokonaislukumäärä.

Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt
Tutkimus 0154 oli avoin kliininen tutkimus, jossa arvioitiin sofosbuviirin turvallisuutta ja tehoa yhdessä ribaviriinin kanssa 24 viikon ajan annettuna 20 potilaalle, joilla oli genotyypin 1 tai 3 HCV-infektio ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, joka ei edellyttänyt dialyysiä. SVR12:n saavutti 40 % loppuvaiheen munuaistautia sairastavista potilaista, jotka saivat sofosbuviiria 200 mg yhdessä ribaviriinin kanssa ja 60 % niistä potilaista, jotka saivat 400 mg sofosbuviiria yhdessä ribaviriinin kanssa. Lisäksi tutkimuksessa 0154 arvioitiin ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa 12 viikon ajan annettuna 18 potilaalle, joilla oli genotyypin 1 HCV-infektio ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, joka ei edellyttänyt dialyysiä. Lähtötilanteessa kahdella potilaalla oli kirroosi ja keskimääräinen eGFR oli 24,9 ml/min (vaihteluväli 9,0–39,6). Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää saaneista potilaista 100 % (18/18) saavutti SVR12:n.

Tutkimus 4063 oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin sofosbuviirin ja ledipasviirin kiinteäannoksista yhdistelmää 95 potilaalla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti. SVR:n saavutti 93 % potilaista (42/45) 8 viikon ajan ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää saaneessa ryhmässä, 100 % potilaista (31/31) 12 viikon ajan ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 79 % potilaista (15/19) 24 viikon ajan ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Niistä seitsemästä potilaasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12:ta, yhdelläkään ei ilmennyt virologista epäonnistumista tai relapsia.

Tutkimus 4062 oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin sofosbuviirin ja velpatasviirin kiinteäannoksista yhdistelmää 59 potilaalla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti. SVR:n saavutti 95 % potilaista (56/59); niistä kolmesta potilaasta, jotka eivät saavuttaneet SVR12-

vastetta, yksi oli saanut päätökseen hoidon sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmällä ja hänellä oli ilmennyt relapsi.

Pediatriset potilaat
Sofosbuviirin tehoa vähintään 3-vuotiailla potilailla, joilla oli HCV-infektio, arvioitiin faasin 2 avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 106 potilasta, joilla oli genotyypin 2 (n = 31) tai genotyypin 3 (n = 75) krooninen HCV-infektio. Tutkimuksessa hoidettiin genotyypin 2 HCV-infektiota sairastavia potilaita sofosbuviirilla ja ribaviriinilla 12 viikon ajan ja genotyypin 3 potilaita 24 viikon ajan.

12 – < 18-vuotiaat potilaat:
Sofosbuviiria arvioitiin 52:lla 12 – < 18-vuotiaalla potilaalla, joilla oli genotyypin 2 (n = 13) tai genotyypin 3 (n = 39) HCV-infektio. Mediaani-ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli: 12–17); 40 % potilaista oli tyttöjä; 90 % oli valkoihoisia, 4 % mustaihoisia ja 2 % aasialaisia; 4 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskipaino oli 60,4 kg (vaihteluväli: 29,6–75,6 kg); 17 % oli saanut hoitoa aiemmin; 65 %:lla lähtötilanteen HCV RNA -tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; eikä yhdelläkään potilaalla ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (69 %) oli saanut infektion vertikaalisesti.

SVR12-vaste oli kaiken kaikkiaan 98 % (100 % [13/13] genotyypin 2 potilailla ja 97 % [38/39] genotyypin 3 potilailla). Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt hoidon aikana virologista epäonnistumista tai relapsia; yksi genotyypin 3 HCV-infektiopotilas saavutti SVR4:n, mutta ei tullut SVR12-vastaanottokäynnille.

6 – < 12-vuotiaat potilaat:
Sofosbuviiria arvioitiin 41:llä 6 – < 12-vuotiaalla potilaalla, joilla oli genotyypin 2 (n = 13) tai genotyypin 3 (n = 28) HCV-infektio. Mediaani-ikä oli 9 vuotta (vaihteluväli: 6–11); 73 % potilaista oli tyttöjä; 71 % oli valkoihoisia ja 20 % aasialaisia; 15 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskipaino oli 33,7 kg (vaihteluväli: 15,1–80,0 kg); 98 % ei ollut saanut hoitoa aiemmin; 46 %:lla lähtötilanteen HCV RNA -tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; eikä yhdelläkään potilaalla ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (98 %) oli saanut infektion vertikaalisesti.

SVR12-vaste oli kaiken kaikkiaan 100 % (100 % [13/13] genotyypin 2 potilailla ja 100 % [28/28] genotyypin 3 potilailla). Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt hoidon aikana virologista epäonnistumista tai relapsia.

3 – < 6-vuotiaat potilaat:
Sofosbuviiria arvioitiin 13:lla 3 – < 6-vuotiaalla potilaalla, joilla oli genotyypin 2 (n = 5) tai genotyypin 3 (n = 8) HCV-infektio. Mediaani-ikä oli 4 vuotta (vaihteluväli: 3–5); 77 % potilaista oli tyttöjä; 69 % oli valkoihoisia, 8 % mustaihoisia ja 8 % aasialaisia; 8 % oli latinalaisamerikkalaisia; keskipaino oli 16,8 kg (vaihteluväli: 13,0–19,2 kg); 100 % ei ollut saanut hoitoa aiemmin; 23 %:lla lähtötilanteen HCV RNA -tasot olivat vähintään 800 000 IU/ml; eikä yhdelläkään potilaalla ollut tiedossa olevaa kirroosia. Suurin osa potilaista (85 %) oli saanut infektion vertikaalisesti.

SVR12-vaste oli kaiken kaikkiaan 92 % (80 % [4/5] genotyypin 2 potilailla ja 100 % [8/8] genotyypin 3 potilailla). Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt hoidon aikana virologista epäonnistumista tai relapsia; yksi genotyypin 2 HCV-infektiopotilas lopetti tutkimushoidon ennenaikaisesti kolmen päivän kuluttua lääkkeen poikkeavan maun takia eikä tullut hoidon jälkeiselle käynnille viikolla 12.

5.2 Farmakokinetiikka

Sofosbuviiri on nukleotidirakenteinen aihiolääke, joka metaboloituu laajalti. Sen aktiivinen metaboliitti muodostuu hepatosyyteissä ja sitä ei havaita plasmassa. Sen pääasiallinen (> 90 %) metaboliitti GS-331007 on inaktiivinen. Se muodostuu reittejä pitkin, jotka ovat sekventiaalisia ja rinnakkaisia aktiivisen metaboliitin muodostumisen suhteen.

Imeytyminen

Sofosbuviirin ja pääasiallisen kiertävän metaboliitin GS-331007:n farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu terveillä aikuisilla ja kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla. Suun kautta ottamisen jälkeen sofosbuviiri imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa havaittiin ~0,5-2 tuntia annoksen jälkeen riippumatta annoksen suuruudesta. GS-331007:n huippupitoisuus plasmassa havaittiin 2-4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Genotyyppien 1-6 HCV-infektiota sairastavilla potilailla (n = 986) tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sofosbuviirin ja GS-331007:n vakaan tilan AUC_{0-24} oli 1 010 ng•h/ml ja 7 200 ng•h/ml, tässä järjestyksessä. Verrattuna terveisiin henkilöihin (n = 284), HCV-infektiopotilailla sofosbuviirin ja GS-331007:n AUC_{0-24} oli 57 % korkeampi ja 39 % alhaisempi, tässä järjestyksessä.

Ruokailun vaikutus
Paastotilaan verrattuna yhden sofosbuviiriannoksen antaminen vakiotyyppisen rasvaisen aterian yhteydessä hidasti sofosbuviirin imeytymisnopeutta. Sofosbuviirin imeytymisen määrä kasvoi noin 1,8-kertaiseksi, mikä ei vaikuttanut juurikaan huippupitoisuuteen. Altistus GS-331007:lle ei muuttunut rasvaisen aterian yhteydessä.

Jakautuminen

Sofosbuviiri ei ole maksan sisäänotto-kuljettajaproteiinien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidin (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1 tai 1B3 tai orgaanisten kationien kuljettajan (*organic cation transporter,* OCT) 1, substraatti. Vaikka GS-331007 poistuu aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta, se ei ole munuaisten kuljettajaproteiinien, esimerkiksi orgaanisten anionien kuljettajan (*organic anion transporter*, OAT) 1 tai 3, OCT 2:n, MRP2:n, P-pg:n, BCRP:n tai MATE1:n, substraatti. Sofosbuviiri ja GS-331007 eivät ole lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 tai OCT1 estäjiä. GS-331007 ei ole OAT1:n, OCT2:n tai MATE1:n estäjä.

Sofosbuviiri sitoutuu noin 85-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin (*ex vivo* -tiedot) ja sitoutuminen on lääkepitoisuudesta riippumatonta vaihteluvälillä 1 µg/ml–20 µg/ml. GS-331007:n sitoutuminen proteiineihin oli hyvin vähäistä ihmisen plasmassa. Kun terveille henkilöille oli annettu yksi 400 mg:n [^{14}C]-sofosbuviiriannos, ^{14}C-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde oli noin 0,7.

Biotransformaatio

Sofosbuviiri metabolisoituu laajalti maksassa, missä se muodostaa farmakologisesti aktiivisen nukleosidianalogitrifosfaatin GS-461203. Metabolisen aktivaation reittiin sisältyy karboksyyliesteriosan sekventiaalinen hydrolyysi, jota katalysoi ihmisen katepsiini A (CatA) tai karboksyyliesteraasi 1 (CES1), ja histidiinitriadinukleotidiä sitovan proteiinin 1 (HINT1) suorittama fosforamidaatin pilkkominen, mitä seuraa fosforylaatio pyrimidiininukleotidin biosynteesireittiä. Defosforylaation seurauksena muodostuu nukleosidirakenteinen metaboliitti, GS-331007, jota ei voida tehokkaasti refosforyloida ja jolta puuttuu aktiivisuus HCV:ta vastaan *in vitro*. Sofosbuviiri ja GS-331007 eivät ole entsyymien UGT1A1 tai CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 substraatteja tai estäjiä.

Yhden suun kautta otetun 400 mg:n [^{14}C]-sofosbuviiriannoksen jälkeen sofosbuviirin osuus lääkkeeseen liittyvästä systeemisestä altistuksesta oli 4 % ja GS-331007:n osuus lääkkeeseen liittyvästä systeemisestä altistuksesta oli > 90 % (sofosbuviirin ja sen metaboliittien painon mukaan suhteutettujen AUC-arvojen summa).

Eliminaatio

Yhden suun kautta otetun 400 mg:n [^{14}C]-sofosbuviiriannoksen jälkeen annoksen kokonaiskertymän keskiarvo oli yli 92 %, josta noin 80 % erittyi virtsaan, 14 % ulosteisiin ja 2,5 % uloshengitysilmaan. Suurin osa virtsaan erittyneestä sofosbuviirista oli GS-331007:ta (78 %), kun 3,5 % erittyi sofosburiirina. Nämä tiedot osoittavat, että munuaispuhdistuma on GS-331007:n pääasiallinen

eliminaatioreitti ja että suuri osa erittyy aktiivisesti. Sofosbuviirin terminaalisen puoliintumisajan mediaani oli 0,4 tuntia ja GS-331007:n vastaavasti 27 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sofosbuviirin ja sen pääasiallisen metaboliitin GS-331007:n annoslineaarisuutta arvioitiin paastonneilla terveillä henkilöillä. Sofosbuviirin ja GS-331007:n AUC-arvot ovat lähes suhteessa annokseen annosvälillä 200 mg-400 mg.

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Sukupuoli ja rotu
Sofosbuviirilla ja GS-331007:lla ei ole havaittu sukupuolesta tai rodusta johtuvia kliinisesti merkitseviä farmakokineettisia eroja.

Iäkkäät
Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että analysoiduilla 19–75-vuotiailla HCV-infektoituneilla potilailla iällä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta sofosbuviirin ja GS-331007:n altistukseen. Sofosbuviirin kliinisiin tutkimuksiin osallistui 65 vähintään 65-vuotiasta potilasta. Yli 65-vuotiailla havaitut vasteet olivat samanlaisia kuin nuoremmilla henkilöillä kaikissa hoitoryhmissä.

Heikentynyt munuaisten toiminta
Taulukossa 24 on yhteenveto jäljempänä kuvatuista, heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutuksista altistuksiin sofosbuviirille ja GS-331007:lle verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali.

Taulukko 24: Heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutukset altistukseen (AUC) sofosbuviirille ja GS-331007:lle verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali

	HCV-negatiiviset tutkittavat					**Tutkittavat, joilla on HCV-infektio**	
	Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR ≥ 50 ja < 80 ml/min/ 1,73 m^2)	Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR ≥ 30 ja < 50 ml/min/ 1,73 m^2)	Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73m^2)	Dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti		Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m^2)	Dialyysiä edellyttä-vä loppuvai-heen munuais-tauti
				Annos annettiin 1 tunti ennen dialyysiä	Annos annettiin 1 tunti dialyysin jälkeen		
Sofosbuvii-ri	1,6-kertainen ↑	2,1-kertainen ↑	2,7-kertainen ↑	1,3-kertainen ↑	1,6-kertainen ↑	~ 2-kertainen ↑	1,9-kertainen ↑
GS-331007	1,6-kertainen ↑	1,9-kertainen ↑	5,5-kertainen ↑	≥ 10-kertainen ↑	≥ 20-kertainen ↑	~ 7-kertainen ↑	21-kertainen ↑

Sofosbuviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin 400 mg:n sofosbuviirikerta-annoksen jälkeen HCV-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli lievästi (eGFR ≥ 50 ja < 80 ml/min/1,73m^2), kohtalaisesti (eGFR ≥ 30 ja < 50 ml/min/1,73m^2), vaikeasti (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) heikentynyt munuaisten toiminta ja potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä ESRD, verrattuna aikuispotilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaali (eGFR > 80 ml/min/1,73 m^2). GS-331007 poistuu tehokkaasti hemodialyysillä, ja sen poistumiskerroin on noin 53 %. Kun sofosbuviiria oli annettu 400 mg:n kerta-annos, 4 tunnin hemodialyysi poisti 18 % annetusta sofosbuviiriannoksesta.

Kun aikuispotilaille, joilla oli HCV-infektio ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, annettiin sofosbuviiria 200 mg yhdessä ribaviriinin kanssa (n = 10) tai sofosbuviiria 400 mg yhdessä ribaviriinin

kanssa (n = 10) 24 viikon ajan tai ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää, 90/400 mg (n = 18), 12 viikon ajan, sofosbuviirin ja GS-331007:n farmakokinetiikka oli yhdenmukaista verrattuna HCV-negatiivisiin aikuispotilaisiin, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

Sofosbuviirin ja GS-331007:n farmakokinetiikkaa tutkittiin aikuispotilailla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti. Potilaat saivat ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää (n = 94) 8, 12 tai 24 viikon ajan tai sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää (n = 59) 12 viikon ajan. Farmakokineettisiä tuloksia verrattiin ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää sekä sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää koskeneissa vaiheen 2/3 tutkimuksissa saatuihin tuloksiin potilailla, joilla munuaisten toiminta ei ollut heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta
Sofosbuviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin sen jälkeen, kun 400 mg sofosbuviiriannoksia oli annettu 7 vuorokauden ajan aikuispotilaille, joilla oli HCV-infektio ja kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka B ja C). Verrattuna henkilöihin, joilla on normaali maksan toiminta, sofosbuviirin AUC_{0-24} oli 126 % ja vastaavasti 143 % korkeampi potilailla, joilla oli kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt maksan toiminta, kun taas GS-331007:n AUC_{0-24} oli 18 % ja vastaavasti 9 % korkeampi. Populaatiofarmakokineettinen analyysi aikuispotilailla, joilla oli HCV-infektio, osoitti, että kirroosilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta altistukseen sofosbuviirille ja GS-331007:lle. Sofosbuviiriannoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat
Sofosbuviiri- ja GS-331007-altistukset vähintään 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla olivat samanlaisia kuin aikuisilla faasin 2/3 tutkimuksissa sofosbuviiriannoksen antamisen jälkeen.

Sofosbuviirin ja GS-331007:n farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu alle 3-vuotiailla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tehon, joka on määritetty nopeaksi virologiseksi hoitovasteeksi, on osoitettu korreloivan sekä sofosbuviiri- että GS-331007-altistuksen kanssa. Kummankaan näistä ei ole kuitenkaan osoitettu olevan tehon pääasiallinen sijaismarkkeri (SVR12) hoitoannoksella 400 mg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan annoksen toksikologisissa tutkimuksissa korkeat annokset 1:1 diastereomeeriseosta aiheuttivat maksaan (koirilla) ja sydämeen (rotilla) kohdistuvia haittavaikutuksia sekä gastrointestinaalisia reaktioita (koirilla). Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviirialtistusta ei voitu havaita luultavasti korkeasta esteraasiaktiivisuudesta johtuen. Altistus pääasialliselle metaboliitille, GS-331007:lle, haittavaikutuksen aiheuttavalla annoksella oli kuitenkin 29 kertaa (rotilla) ja 123 kertaa (koirilla) korkeampi kuin kliininen altistus sofosbuviirille annoksen ollessa 400 mg. Maksa- ja sydänlöydöksiä ei havaittu pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa altistuksen ollessa 9 kertaa (rotilla) ja 27 kertaa (koirilla) suurempi kuin kliininen altistus.

Sofosbuviiri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutageenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteilla, ja hiiren mikronukleustesti *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät osoita karsinogeenista potentiaalia annettaessa sofosbuviiria hiirille korkeintaan 600 mg/kg/vrk ja rotille 750 mg/kg/vrk. Näissä tutkimuksissa GS-331007-altistus oli korkeintaan 30 kertaa (hiirillä) ja 15 kertaa (rotilla) korkeampi kuin 400 mg sofosbuviiria saaneiden potilaiden kliininen altistus.

Sofosbuviirilla ei ollut vaikutusta alkion/sikiön elinkelpoisuuteen tai hedelmällisyyteen rotilla eikä se ollut teratogeeninen rotille ja kaneille tehdyissä kehitystutkimuksissa. Sofosbuviirilla ei todettu olevan

haittavaikutuksia jälkeläisten käyttäytymiseen, lisääntymiseen tai kehittymiseen rotilla. Kaneille tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviirialtistus oli 9 kertaa korkeampi kuin odotettu kliininen altistus. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa sofosbuviirialtistusta ei voitu määrittää, mutta ihmisen pääasialliseen metaboliittiin perustuvat altistumarginaalit olivat 8-28 kertaa korkeampia kuin 400 mg sofosbuviiria saaneiden potilaiden kliininen altistus.

Sofosbuviirista peräisin oleva aines läpäisi istukan raskaana olevilla rotilla ja erittyi imettävien rottien maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rakeiden ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 400
Aminometakrylaattikopolymeeri
Talkki
Steariinihappo
Natriumlauryylisulfaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suun kautta otettavat Sovaldi-rakeet, 150 mg ja 200 mg, toimitetaan koteloissa olevissa polyesteristä/alumiinista/polyeteenikalvosta valmistetuissa annospusseissa. Yksi kotelo sisältää 28 annospussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 tammikuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17 syyskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN JA KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sovaldi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
sofosbuviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sofosbuviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia.
84 (3 purkkia, joissa kussakin 28 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/894/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/894/002 84 (3 purkkia, joissa kussakin 28 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sovaldi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit [Vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN JA KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sovaldi 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
sofosbuviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sofosbuviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/894/003 28 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sovaldi 200 mg kalvopäällysteiset tabletit [Vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sovaldi 150 mg päällystetyt rakeet, annospussi
sofosbuviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi päällystettyjä rakeita sisältää 150 mg sofosbuviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 annospussia kotelossa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/894/004 28 annospussia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sovaldi 150 mg päällystetyt rakeet, annospussi [Vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sovaldi 150 mg päällystetyt rakeet, annospussi
sofosbuviiri
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

GILEAD

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sovaldi 200 mg päällystetyt rakeet, annospussi
sofosbuviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi päällystettyjä rakeita sisältää 200 mg sofosbuviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 annospussia kotelossa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/894/005 28 annospussia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sovaldi 200 mg päällystetyt rakeet, annospussi [Vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sovaldi 200 mg päällystetyt rakeet, annospussi
sofosbuviiri
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

GILEAD

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Sovaldi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sovaldi 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
sofosbuviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sovaldi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sovaldi-valmistetta
3. Miten Sovaldi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sovaldi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Jos Sovaldi-valmistetta on määrätty lapsellesi, huomaa, että kaikki tässä pakkausselosteessa olevat tiedot koskevat lastasi (eli sinuttelu on tulkittava siten, että sillä viitataan lapseesi eikä sinuun).

1. Mitä Sovaldi on ja mihin sitä käytetään

Sovaldin vaikuttava aine on sofosbuviiri, jota annetaan hepatiitti C -virusinfektion hoitoon aikuisille ja vähintään 3-vuotiaille lapsille.

Hepatiitti C on viruksen aiheuttama infektio maksassa. Tämä lääke vähentää hepatiitti C -virusten määrää elimistössä ja poistaa viruksen verestä ajan mittaan.

Sovaldi otetaan aina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa hepatiitti C:n hoidossa. Se ei tehoa yksinään. Sen kanssa otetaan usein joko

- ribaviriinia (lapsi- ja aikuispotilaat) tai
- peginterferoni alfaa ja ribaviriinia (aikuispotilaat).

On hyvin tärkeää, että luet myös niiden lääkkeiden pakkausselosteet, joita tulet ottamaan yhdessä Sovaldin kanssa. Jos sinulla on kysyttävää käyttämistäsi lääkkeistä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sovaldi-valmistetta

Älä ota Sovaldia
- jos olet allerginen sofosbuviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).

- **Jos otat parhaillaan jotakin seuraavista lääkkeistä:**
  - **rifampisiini** (infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin, hoitoon käytettävä antibiootti)

- **mäkikuisma** (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste);
- **karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten estoon käytettäviä lääkkeitä).

→ **Jos jokin näistä koskee sinua, kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

Varoitukset ja varotoimet
Sovaldia otetaan aina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa hepatiitti C:n hoidossa (ks. kohta 1 edellä). Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Sovaldia, jos:

- käytät tai olet aiemmin käyttänyt muutaman viimeksi kuluneen kuukauden aikana amiodaronia, jota käytetään rytmihäiriöiden hoitoon, sillä se saattaa aiheuttaa sykkeen hengenvaarallista hidastumista. Jos olet käyttänyt tätä lääkettä, lääkäri saattaa harkita sinulle eri lääkettä. Jos Sovaldi-hoito on tarpeen, sydämen toiminnan lisäseurantaa saatetaan tarvita.
- sinulla on muita maksavaivoja kuin hepatiitti C, esim. jos odotat maksansiirtoa
- sinulla on tai on aiemmin ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta tarkkailla sinua tarkemmin
- sinulla on diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteslääkitystäsi pitää muuttaa Sovaldi-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verensokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Sovaldi-valmisteen kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille heti, jos parhaillaan käytät tai olet viimeksi kuluneiden kuukausien aikana käyttänyt jotakin lääkettä sydänvaivoihin ja jos sinulla ilmenee hoidon aikana seuraavia oireita:
- hidas tai epäsäännöllinen syke tai rytmihäiriöitä
- hengenahdistus tai olemassa olevan hengenahdistuksen paheneminen
- rintakipu
- huimauksen tunne
- sydämentykytys
- pyörrytys tai pyörtyminen.

Verikokeet
Lääkäri antaa sinulle lähetteen verikokeeseen ennen Sovaldi-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon päätyttyä. Näin lääkäri voi:
- selvittää, mitä muita lääkkeitä sinun pitäisi käyttää Sovaldin kanssa ja kuinka pitkään
- varmistaa, että hoito on tehonnut ja että olet päässyt eroon hepatiitti C –viruksesta.

Lapset ja nuoret
Tätä lääkettä **ei saa** antaa alle 3-vuotiaille lapsille. Sovaldin käyttöä alle 3-vuotiaille lapsille ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Sovaldi
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Varfariinia ja muita samankaltaisia K-vitamiinin antagonisteiksi kutsuttuja lääkkeitä käytetään veren ohentamiseen. Lääkärin saattaa olla tarpeen lyhentää verikokeiden ottoväliä seuratakseen veresi hyytymiskykyä.

Hepatiitti C -virusinfektion hoito voi muuttaa maksan toimintaa, mikä voi vaikuttaa muihin lääkkeisiin (esim. immuunijärjestelmää heikentäviin lääkkeisiin). Sovaldi-hoidon aloittamisen jälkeen lääkärin saattaa olla tarpeen tarkkailla huolellisesti näiden muiden käyttämiesi lääkkeiden vaikutuksia ja muuttaa lääkitystäsi.

Keskustele lääkärin kanssa Sovaldin ottamisesta, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:
- okskarbatsepiini (epilepsian hoitoon ja kohtausten estoon käytettävä lääke)

- modafiniili (narkolepsiapotilaille käytettävä lääke, joka auttaa hereillä pysymiseen)
- rifapentiini (infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon käytettävä lääke.

Nämä saattavat vähentää Sovaldin tehoa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
- amiodaroni (käytetään rytmihäiriöiden hoitoon).

Jos olet epävarma siitä, mitä lääkkeitä voidaan käyttää Sovaldin kanssa, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Raskaus ja ehkäisy
Raskautta on vältettävä, koska Sovaldia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa. On erittäin tärkeää, että luet ribaviriinin pakkausselosteen "Raskaus"-kohdan hyvin huolellisesti. Ribaviriini voi olla erittäin vahingollista sikiölle. Sen vuoksi sukupuolisessa kanssakäymisessä on noudatettava erityisiä varotoimia, jos on olemassa pienikin raskauden mahdollisuus.

- Sovaldia käytetään yleensä yhdessä ribaviriinin kanssa. Ribaviriini voi vaurioittaa sikiötä. Sen vuoksi on erittäin tärkeää, että sinä (tai kumppanisi) **et (ei) tule raskaaksi** tämän hoidon aikana.
- Sinun tai kumppanisi on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää **hoidon aikana ja sen jälkeen**. On erittäin tärkeää, että luet ribaviriinin pakkausselosteen "Raskaus"-kohdan hyvin huolellisesti. Kysy lääkäriltä, mikä on tehokas ja sinulle sopiva ehkäisymenetelmä.
- Jos sinä tulet raskaaksi tai kumppanisi tulee raskaaksi Sovaldi-hoidon aikana tai sitä seuraavina kuukausina, **ota välittömästi yhteys lääkäriin**.

Imetys
Älä imetä Sovaldi-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö Sovaldin vaikuttava aine sofosbuviiri äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Potilaat, jotka ovat ottaneet Sovaldia yhdessä muiden lääkkeiden kanssa hepatiitti C -infektion hoitoon, ovat ilmoittaneet väsymystä, huimausta, sumentunutta näköä ja huomiokyvyn vähenemistä. Jos tunnet olosi väsyneeksi tai sinua huimaa tai sinulla ilmenee näön sumenemista tai huomiokyvyn vähenemistä Sovaldin ottamisen jälkeen, älä aja autolla tai polkupyörällä tai käytä koneita.

Sovaldi sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Sovaldi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositeltu annos
Sovaldia otetaan lääkärin ohjeiden mukaan. Suositeltu Sovaldi-annos **aikuisille** on **yksi tabletti (400 mg) kerran vuorokaudessa** aterian yhteydessä. Lääkäri kertoo, kuinka pitkään sinun pitää ottaa Sovaldia.

Suositeltu Sovaldi-annos **vähintään 3-vuotiaille lapsille määräytyy painon mukaan**. **Ota Sovaldia ruoan kanssa lääkärin ohjeiden mukaan.**

Tabletit on nieltävä kokonaisina. Älä pureskele, murskaa tai puolita tablettia, sillä se maistuu hyvin kitkerältä. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos tablettien nieleminen on sinulle vaikeaa.

Sovaldia tulee aina käyttää yhdessä muiden hepatiitti C -infektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa lääkärin ohjeiden mukaan.

Jos oksennat **alle 2 tunnin sisällä** Sovaldin ottamisesta, ota toinen annos. Jos oksennat **yli 2 tunnin kuluttua** Sovaldin ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa toista annosta ennen kuin on aika ottaa seuraava annos normaalin aikataulun mukaan.

Munuaisvaivat
Kerro lääkärille, jos sinulla on munuaisvaivoja tai saat munuaisdialyysihoitoa.

Jos otat enemmän Sovaldia kuin sinun pitäisi
Jos otat vahingossa suositeltua annosta suuremman annoksen, ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystykseen saadaksesi ohjeita. Pidä tablettipurkki mukanasi, jotta sinun on helppo kertoa, mitä valmistetta olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Sovaldia
On tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää ottamatta.

Jos annos jää ottamatta
- **ja huomaat sen 18 tunnin sisällä** Sovaldin tavallisesta ottamisajankohdasta, sinun täytyy ottaa annos mahdollisimman pian. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **ja huomaat sen yli 18 tunnin kuluttua** Sovaldin tavallisesta ottamisajankohdasta, odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta lähes samaan aikaan).

Älä lopeta Sovaldin ottamista
Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. On hyvin tärkeää, että jatkat hoitoa kuurin loppuun asti, jotta lääkkeillä saavutettaisiin parhaat tulokset hepatiitti C -virusinfektion hoidossa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun otat Sovaldia yhdessä amiodaronin (sydänvaivojen hoitoon käytetty lääke) kanssa, sinulla voi ilmetä yksi tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:
- hidas tai epäsäännöllinen sydämensyke tai sydämen rytmihäiriö
- hengenahdistus tai olemassa olevan hengenahdistuksen paheneminen.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat edellä mainittuja haittavaikutuksia hoidon aikana.

Kun otat Sovaldia ribaviriinin tai sekä peginterferoni alfan että ribaviriinin kanssa, sinulla voi ilmetä yksi tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset
(*näitä voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä*)
- kuume, vilunväristykset, flunssankaltaiset oireet
- ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- univaikeudet (unettomuus)
- väsymys ja ärtyneisyys
- päänsärky
- ihottuma, ihon kutina
- ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen
- huimaus

- lihaskivut ja -säryt, nivelkipu
- hengenahdistus, yskä

Verikokeissa voidaan myös todeta:
- pieni punasolujen määrä (anemia); merkkejä tästä voivat olla väsymys, päänsärky, hengenahdistus liikunnan yhteydessä
- pieni valkosolujen määrä (neutropenia); merkkejä tästä voivat olla tavallista suurempi alttius infektioille, mukaan lukien kuumeet ja vilunväristykset, tai kurkkukipu ja suun haavaumat
- pieni verihiutaleiden määrä
- maksassa tapahtuneet muutokset (ilmenevät bilirubiinin määrän lisääntymisenä veressä).

Yleiset haittavaikutukset
(*näitä voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä*)
- mielialan muutokset, masentunut olo, ahdistunut olo ja kiihtynyt olo
- hämärtynyt näkö
- voimakas päänsärky (migreeni), muistinmenetys, keskittymiskyvyn heikentyminen
- painon lasku
- hengenahdistus liikunnan yhteydessä
- vatsavaivat, ummetus, suun kuivuminen, ruuansulatusongelmat, happorefluksi
- hiustenlähtö ja hiusten oheneminen
- kuiva iho
- selkäkipu, lihaskouristukset
- rintakipu, heikkouden tunne
- vilustuminen (nasofaryngiitti).

Muut haittavaikutukset, joita saatetaan havaita sofosbuviirihoidon aikana:
Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).
- laajalle levinnyt vaikea hilseilevä ihottuma, johon saattaa liittyä kuumetta, flunssan kaltaisia oireita ja rakkuloita suussa, silmissä ja/tai sukupuolielimissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

→ **Jos jokin näistä haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, ilmoita siitä lääkärille.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sovaldi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sovaldi sisältää

- **Vaikuttava aine on** sofosbuviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sofosbuviiria tai 200 mg sofosbuviiria.

- **Muut aineet ovat**
  Tabletin ydin:
  mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti.

  Kalvopäällyste:
  polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli 3350, talkki, keltainen rautaoksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Sovaldi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, kapselinmuotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "GSI" ja toisella "7977". Tabletti on noin 20 mm pitkä ja noin 9 mm leveä.

Sovaldi 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "GSI" ja toisella "200". Tabletti on noin 15 mm pitkä ja noin 8 mm leveä.

Kussakin purkissa Sovaldi 400 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on silikageeliä (kuivausainetta), joka on pidettävä purkissa suojaamassa tabletteja. Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön, eikä sitä saa niellä.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla:
- ulkopakkaus, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia (1 purkki) 400 mg:n ja 200 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja
- ja ulkopakkaus, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 28 tablettia) vain 400 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: http://www.ema.europa.eu.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Sovaldi 150 mg päällystetyt rakeet, annospussi
Sovaldi 200 mg päällystetyt rakeet, annospussi
sofosbuviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sovaldi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sovaldi-valmistetta
3. Miten Sovaldi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sovaldi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Jos Sovaldi-valmistetta on määrätty lapsellesi, huomaa, että kaikki tässä pakkausselosteessa olevat tiedot koskevat lastasi (eli sinuttelu on tulkittava siten, että sillä viitataan lapseesi eikä sinuun).

1. Mitä Sovaldi on ja mihin sitä käytetään

Sovaldi-rakeiden vaikuttava aine on sofosbuviiri, jota annetaan raemuodossa hepatiitti C -virusinfektion hoitoon **aikuisille** ja **vähintään 3-vuotiaille lapsille**.

Hepatiitti C on viruksen aiheuttama infektio maksassa. Tämä lääke vähentää hepatiitti C -virusten määrää elimistössä ja poistaa viruksen verestä ajan mittaan.

Sovaldi otetaan aina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa hepatiitti C:n hoidossa. Se ei tehoa yksinään. Sen kanssa otetaan usein joko

- ribaviriinia (lapsi- ja aikuispotilaat) tai
- peginterferoni alfaa ja ribaviriinia (aikuispotilaat).

On hyvin tärkeää, että luet myös niiden lääkkeiden pakkausselosteet, joita tulet ottamaan yhdessä Sovaldin kanssa. Jos sinulla on kysyttävää käyttämistäsi lääkkeistä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sovaldi-valmistetta

Älä ota Sovaldia
- jos olet allerginen sofosbuviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).

- **Jos otat parhaillaan jotakin seuraavista lääkkeistä:**
  - **rifampisiini** (infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin, hoitoon käytettävä antibiootti)

- **mäkikuisma** (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
- **karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten estoon käytettäviä lääkkeitä).

→ **Jos jokin näistä koskee sinua, kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

Varoitukset ja varotoimet
Sovaldia otetaan aina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa hepatiitti C:n hoidossa (ks. kohta 1 edellä). Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Sovaldia, jos:

- käytät tai olet aiemmin käyttänyt muutaman viimeksi kuluneen kuukauden aikana amiodaronia, jota käytetään rytmihäiriöiden hoitoon, sillä se saattaa aiheuttaa sykkeen hengenvaarallista hidastumista. Jos olet käyttänyt tätä lääkettä, lääkäri saattaa harkita sinulle eri lääkettä. Jos Sovaldi-hoito on tarpeen, sydämen toiminnan lisäseurantaa saatetaan tarvita.
- sinulla on muita maksavaivoja kuin hepatiitti C, esim. jos odotat maksansiirtoa
- sinulla on tai on aiemmin ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta tarkkailla sinua tarkemmin
- sinulla on diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteslääkitystäsi pitää muuttaa Sovaldi-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verensokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Sovaldi-valmisteen kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille heti, jos parhaillaan käytät tai olet viimeksi kuluneiden kuukausien aikana käyttänyt jotakin lääkettä sydänvaivoihin ja jos sinulla ilmenee hoidon aikana seuraavia oireita:
- hidas tai epäsäännöllinen syke tai rytmihäiriöitä
- hengenahdistus tai olemassa olevan hengenahdistuksen paheneminen
- rintakipu
- huimauksen tunne
- sydämentykytys
- pyörrytys tai pyörtyminen.

Verikokeet
Lääkäri antaa sinulle lähetteen verikokeeseen ennen Sovaldi-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon päätyttyä. Näin lääkäri voi:
- selvittää, mitä muita lääkkeitä sinun pitäisi käyttää Sovaldin kanssa ja kuinka pitkään
- varmistaa, että hoito on tehonnut ja että olet päässyt eroon hepatiitti C –viruksesta.

Lapset
Tätä lääkettä **ei saa** antaa alle 3-vuotiaille lapsille. Sovaldin käyttöä alle 3-vuotiaille lapsille ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Sovaldi
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Varfariinia ja muita samankaltaisia K-vitamiinin antagonisteiksi kutsuttuja lääkkeitä käytetään veren ohentamiseen. Lääkärin saattaa olla tarpeen lyhentää verikokeiden ottoväliä seuratakseen veresi hyytymiskykyä.

Hepatiitti C -virusinfektion hoito voi muuttaa maksan toimintaa, mikä voi vaikuttaa muihin lääkkeisiin (esim. immuunijärjestelmää heikentäviin lääkkeisiin). Sovaldi-hoidon aloittamisen jälkeen lääkärin saattaa olla tarpeen tarkkailla huolellisesti näiden muiden käyttämiesi lääkkeiden vaikutuksia ja muuttaa lääkitystäsi.

Keskustele lääkärin kanssa Sovaldin ottamisesta, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:
- okskarbatsepiini (epilepsian hoitoon ja kohtausten estoon käytettävä lääke)

- modafiniili (narkolepsiapotilaille käytettävä lääke, joka auttaa hereillä pysymiseen)
- rifapentiini (infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon käytettävä lääke.

Nämä saattavat vähentää Sovaldin tehoa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
- amiodaroni (käytetään rytmihäiriöiden hoitoon).

Jos olet epävarma siitä, mitä lääkkeitä voidaan käyttää Sovaldin kanssa, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Raskaus ja ehkäisy
Raskautta on vältettävä, koska Sovaldia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa. On erittäin tärkeää, että luet ribaviriinin pakkausselosteen "Raskaus"-kohdan hyvin huolellisesti. Ribaviriini voi olla erittäin vahingollista sikiölle. Sen vuoksi sukupuolisessa kanssakäymisessä on noudatettava erityisiä varotoimia, jos on olemassa pienikin raskauden mahdollisuus.

- Sovaldia käytetään yleensä yhdessä ribaviriinin kanssa. Ribaviriini voi vaurioittaa sikiötä. Sen vuoksi on erittäin tärkeää, että sinä (tai kumppanisi) **et (ei) tule raskaaksi** tämän hoidon aikana.
- Sinun tai kumppanisi on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää **hoidon aikana ja sen jälkeen**. On erittäin tärkeää, että luet ribaviriinin pakkausselosteen "Raskaus"-kohdan hyvin huolellisesti. Kysy lääkäriltä, mikä on tehokas ja sinulle sopiva ehkäisymenetelmä.
- Jos sinä tulet raskaaksi tai kumppanisi tulee raskaaksi Sovaldi-hoidon aikana tai sitä seuraavina kuukausina, **ota välittömästi yhteys lääkäriin**.

Imetys
Älä imetä Sovaldi-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö Sovaldin vaikuttava aine sofosbuviiri äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Potilaat, jotka ovat ottaneet Sovaldia yhdessä muiden lääkkeiden kanssa hepatiitti C -infektion hoitoon, ovat ilmoittaneet väsymystä, huimausta, sumentunutta näköä ja huomiokyvyn vähenemistä. Jos tunnet olosi väsyneeksi tai sinua huimaa tai sinulla ilmenee näön sumenemista tai huomiokyvyn vähenemistä Sovaldin ottamisen jälkeen, älä aja autolla tai polkupyörällä tai käytä koneita.

Sovaldi-rakeet sisältävät laktoosia
- **Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.**

Sovaldi-rakeet sisältävät natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Sovaldi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositeltu annos
Sovaldia otetaan lääkärin ohjeiden mukaan. Lääkäri kertoo, kuinka pitkään sinun pitää ottaa Sovaldia ja kuinka monta annospussia sinun pitää ottaa.

Suositeltu annos on **annospussi(e)n koko sisältö kerran päivässä** juuri ennen ateriaa, pian aterian jälkeen tai aterian yhteydessä.

Suun kautta otettavien Sovaldi-rakeiden nielemistä voi helpottaa ottamalla ruokaa tai vettä kuten jäljempänä on kuvattu. Vaihtoehtoisesti Sovaldi-rakeet voidaan niellä ilman ruokaa tai vettä.

Sovaldia tulee aina käyttää yhdessä muiden hepatiitti C -infektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa lääkärin ohjeiden mukaan.

Sovaldi-rakeiden antaminen ruoan kanssa nielemisen helpottamiseksi:
1. Pidä annospussista kiinni niin, että repäisyviiva on ylhäällä.
2. Ravista annospussia varovasti niin, että sisältö sekoittuu tasaisesti.
3. Repäise tai leikkaa annospussi auki repäisyviivaa pitkin.
4. Kaada annospussin koko sisältö varovasti yhteen tai useampaan lusikalliseen huoneenlämpöistä tai sitä viileämpää pehmeää ja ei-hapanta ruokaa; tällaisia ruokia ovat esimerkiksi suklaakastike, perunamuusi ja jäätelö.
5. Varmista, että annospussiin ei jää rakeita.
6. Ota kaikki rakeet 30 minuutin kuluessa niiden sekoittamisesta varovasti ruokaan.
7. Niele rakeet ruoan mukana pureskelematta kitkerän maun välttämiseksi. Varmista, että kaikki ruoka, jossa on lääkettä, syödään.

Sovaldi-rakeiden antaminen ilman ruokaa tai vettä tai veden kanssa nielemisen helpottamiseksi:
1. Pidä annospussista kiinni niin, että repäisyviiva on ylhäällä.
2. Ravista annospussia varovasti niin, että sisältö sekoittuu tasaisesti.
3. Repäise tai leikkaa annospussi auki repäisyviivaa pitkin.
4. Rakeet voidaan laittaa suoraan suuhun ja niellä pureskelematta kitkerän maun välttämiseksi, tai ne voidaan ottaa ei-happamien nesteiden, kuten veden, kanssa. **Älä** käytä hedelmämehuja, kuten omena-, karpalo-, rypäle-, appelsiini- tai ananasmehua, koska ne ovat happamia.
5. Varmista, että annospussiin ei jää rakeita.
6. Niele kaikki rakeet.

Jos oksennat **alle 2 tunnin sisällä** Sovaldin ottamisesta, ota toinen annospussi. Jos oksennat **yli 2 tunnin kuluttua** Sovaldin ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa toista annosta ennen kuin on aika ottaa seuraava annos normaalin aikataulun mukaan.

Munuaisvaivat
Kerro lääkärille, jos sinulla on munuaisvaivoja tai saat munuaisdialyysihoitoa.

Jos otat enemmän Sovaldia kuin sinun pitäisi
Jos otat vahingossa suositeltua annosta suuremman annoksen, ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystykseen saadaksesi ohjeita. Pidä annospussin kotelo mukanasi, jotta sinun on helppo kertoa, mitä valmistetta olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Sovaldia
On tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää ottamatta.

Jos annos jää ottamatta
- **ja huomaat sen 18 tunnin sisällä** Sovaldin tavallisesta ottamisajankohdasta, sinun täytyy ottaa annos mahdollisimman pian. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **ja huomaat sen yli 18 tunnin kuluttua** Sovaldin tavallisesta ottamisajankohdasta, odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta lähes samaan aikaan).

Älä lopeta Sovaldin ottamista
Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. On hyvin tärkeää, että jatkat hoitoa kuurin loppuun asti, jotta lääkkeillä saavutettaisiin parhaat tulokset hepatiitti C -virusinfektion hoidossa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun otat Sovaldia yhdessä amiodaronin (sydänvaivojen hoitoon käytetty lääke) kanssa, sinulla voi ilmetä yksi tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:
- hidas tai epäsäännöllinen syke tai rytmihäiriöitä
- hengenahdistus tai olemassa olevan hengenahdistuksen paheneminen.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat edellä mainittuja haittavaikutuksia hoidon aikana.

Kun otat Sovaldia ribaviriinin tai sekä peginterferoni alfan että ribaviriinin kanssa, sinulla voi ilmetä yksi tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset
(*näitä voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä*)
- kuume, vilunväristykset, flunssankaltaiset oireet
- ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- univaikeudet (unettomuus)
- väsymys ja ärtyneisyys
- päänsärky
- ihottuma, ihon kutina
- ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen
- huimaus
- lihaskivut ja -säryt, nivelkipu
- hengenahdistus, yskä

Verikokeissa voidaan myös todeta:
- pieni punasolujen määrä (anemia); merkkejä tästä voivat olla väsymys, päänsärky, hengenahdistus liikunnan yhteydessä
- pieni valkosolujen määrä (neutropenia); merkkejä tästä voivat olla tavallista suurempi alttius infektioille, mukaan lukien kuumeet ja vilunväristykset, tai kurkkukipu ja suun haavaumat
- pieni verihiutaleiden määrä
- maksassa tapahtuneet muutokset (ilmenevät bilirubiinin määrän lisääntymisenä veressä).

Yleiset haittavaikutukset
(*näitä voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä*)
- mielialan muutokset, masentunut olo, ahdistunut olo ja kiihtynyt olo
- hämärtynyt näkö
- voimakas päänsärky (migreeni), muistinmenetys, keskittymiskyvyn heikentyminen
- painon lasku
- hengenahdistus liikunnan yhteydessä
- vatsavaivat, ummetus, suun kuivuminen, ruuansulatusongelmat, happorefluksi
- hiustenlähtö ja hiusten oheneminen
- kuiva iho
- selkäkipu, lihaskouristukset
- rintakipu, heikkouden tunne
- vilustuminen (nasofaryngiitti).

Muut haittavaikutukset, joita saatetaan havaita sofosbuviirihoidon aikana:
Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).
- laajalle levinnyt vaikea hilseilevä ihottuma, johon saattaa liittyä kuumetta, flunssan kaltaisia oireita ja rakkuloita suussa, silmissä ja/tai sukupuolielimissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

→ **Jos jokin näistä haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, ilmoita siitä lääkärille.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sovaldi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä annospussissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sovaldi sisältää

Vaikuttava aine on sofosbuviiri.
- **Sovaldi 150 mg päällystetyt rakeet, annospussi** sisältää 150 mg sofosbuviiria.
- **Sovaldi 200 mg päällystetyt rakeet, annospussi** sisältää 200 mg sofosbuviiria.
- **Muut aineet ovat** laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hydroksipropyyliselluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, natriumstearyylifumaraatti, hypromelloosi, makrogoli 400, aminometakrylaattikopolymeeri, talkki, steariinihappo, natriumlauryylisulfaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Rakeet ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, ja ne on pakattu annospussiin.

Seuraava pakkauskoko on saatavilla:
- ulkopakkaus, joka sisältää 28 annospussia.

Myyntiluvan haltija
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: http://www.ema.europa.eu.