

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Katso kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksia ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sovaldi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sofosbuviriia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sovaldi on tarkoitettu aikuisten 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

Suosittelun annos on yksi 400 mg:n tabletti suun kautta kerran päivässä 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 suositellut samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet ja hoidon kesto

Potilasryhmä*	Hoito	Kesto
Potilaat, joilla on genotyyppin 1, 4, 5 tai 6 CHC	Sovaldi + ribaviriini + peginterferoni alfa	12 viikkoa ^{a, b}
	Sovaldi + ribaviriini Käytettävä vain potilailla, jotka ovat peginterferoni alfan suhteen sopimattomia tai intolerantteja (ks. kohta 4.4)	24 viikkoa
Potilaat, joilla on genotyyppin 2 CHC	Sovaldi + ribaviriini	12 viikkoa ^b
Potilaat, joilla on genotyyppin 3 CHC	Sovaldi + ribaviriini + peginterferoni alfa	12 viikkoa ^b
	Sovaldi + ribaviriini	24 viikkoa
Maksansiirtoa odottavat CHC-potilaat	Sovaldi + ribaviriini	Maksansiirtoon asti ^c

* Sisältää potilaat, joilla on samanaikainen ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttama infektiio.

a. Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, joilla on genotyyppin 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 yhdistelmähoitolle).

c. Katso jäljempänä kohta "Erityisryhmät – Maksansiirtoa odottavat potilaat".

Käytettäessä samanaikaisesti Sovaldi-valmisteen kanssa ribaviriiniannos määräytyy painon mukaan (< 75 kg = 1 000 mg ja ≥ 75 kg = 1 200 mg) ja annetaan suun kautta kahteen annokseen jaettuna ruoan kanssa.

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

Annoksen muuttaminen

Sovaldi-annoksen pienentämistä ei suositella.

Jos sofosbuviriä käytetään yhdessä peginterferoni alfan kanssa, ja potilaalla ilmenee vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy tähän lääkkeeseen, 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 ilmenee vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy ribaviriiniin, ribaviriiniannosta on tarvittaessa muutettava tai sen käyttö on lopetettava kunnes haittavaikutus lieventyy tai heikentyy vaikeusasteeltaan. Taulukossa 2 annetaan annosmuutoksiin ja hoidon lopettamiseen liittyviä ohjeita perustuen potilaan hemoglobiinipitoisuuteen ja sydänstatukseen.

Taulukko 2: Ohjeet ribaviriiniannoksen muuttamiseen kun sitä annetaan yhdessä Sovaldi-valmisteiden kanssa

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).

Annostelun lopettaminen

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

Erityisryhmät***Vanhukset***

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Sovaldi-valmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta. Sovaldi-valmisteiden turvallisuutta ja oikeaa annosta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on vakavasti heikentynyt munuaisten toiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) tai hemodialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaistauti (*end stage renal disease*, ESRD) (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Sovaldi-valmisteiden 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).

Maksansiirtopotilaat

Maksansiirron saaneille potilaille suositellaan Sovaldi-valmisteiden käyttöä yhdessä ribaviriinin kanssa 24 viikon ajan. 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 perusteiden hemoglobiiniarvojen mukaisesti (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Sovaldi-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa < 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kalvopäällysteinen tabletti otetaan suun kautta. Potilaita on neuvottava nielemään tabletin kokonaisuutena. Kalvopäällysteistä tablettia ei saa pureskella tai murskata vaikuttavan aineen kitkerän maun vuoksi. Tabletti tulee ottaa ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Potilaita on neuvottava, että jos he oksentavat 2 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta, on otettava ylimääräinen tabletti. Jos he oksentavat yli 2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, lisäannos ei ole tarpeen. Nämä suositukset perustuvat sofosbuviriin ja GS-331007:n imeytymisen kinetiikkaan, jonka mukaan suurin osa annoksesta on imeytynyt 2 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö voimakkaiden P-gp:n indusoiden kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita suoliston P-glykoproteiinin (P-gp:n) indusioijia (rifampisiini, rifabutiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini). Yhteiskäyttö vähentää merkittävästi sofosbuviriin 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 valmisteyhtenvetoihin ennen Sovaldi-hoidon aloittamista.

Vaikea bradykardia ja johtumishäiriö

Vaikeita bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviriä käytetään yhdessä toisen suoravaikutteisen viruslääkkeen (DAA, mukaan lukien daklatasviiri, simepreviiri ja ledipasviiri) kanssa ja samanaikaisesti amiodaronin sekä muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä. Vaikutusmekanismi on epäselvä.

Sofosbuviriin ja suoravaikutteisten viruslääkkeiden kliinisen kehityksen aikana amiodaronin samanaikainen käyttö oli vähäistä. Koska tapaukset voivat olla hengenvaarallisia, amiodaronia saa käyttää potilailla, joita hoidetaan Sovaldi-valmisteen ja toisen suoravaikutteisen viruslääkkeen yhdistelmällä, vain silloin kun potilaat eivät voi käyttää muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia. Potilailla, joka ottavat myös beetasalpaajia tai joilla on taustalla olevia sydämen lisäsairauksia ja/tai edennyt maksasairaus, saattaa olla kohonnut riski sairastua oireilevaan bradykardiaan, kun amiodaronia annetaan samanaikaisesti.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisenä, on suositeltavaa, että potilaita seurataan tiiviisti Sovaldi-valmisteen ja toisen suoravaikutteisen viruslääkkeen lääkitystä aloitettaessa. Potilaita, joilla on todettu olevan suuri bradyarytmian riski, on seurattava 48 tunnin ajan asianmukaisessa hoitopaikassa.

Amiodaronin pitkän puoliintumisajan vuoksi asianmukainen seuranta on tarpeen myös niille potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutaman viime kuukauden aikana ja joille aloitetaan Sovaldi-valmisteen ja toisen suoravaikutteisen viruslääkkeen yhdistelmähoito.

Kaikkia potilaita, jotka saavat Sovaldi-valmisteen, toisen suoravaikutteisen viruslääkkeen ja amiodaronin yhdistelmähoitoa yhdessä muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä, on myös varoitettava bradykardian ja johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

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

Sovaldi-valmistetta ei ole tutkittu faasin 3 tutkimuksessa aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, joilla on genotyyppin 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 genotyyppin 5 tai 6 HCV-infektio

Kliiniset tiedot, jotka tukevat Sovaldi-valmisteen käyttöä potilailla, joilla on genotyyppin 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 genotyyppin 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 intoleranteja ja jotka tarvitsevat hoitoa välittömästi.

Yhteiskäyttö muiden suoraan vaikuttavien viruslääkkeiden 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 indusoidijien kanssa

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Sovaldi-valmisteen turvallisuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) tai hemodialyysihoitoa edellyttävä ESRD. Myöskään oikeaa annosta ei ole varmistettu. Kun Sovaldi-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa, katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ne kohdat, jotka koskevat potilaita, joilla glomerulussuodosnopeus (GFR_{Cr}-CG) on $< 50 \text{ ml/min}$ (ks. myös kohta 5.2).

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

Suoravaikutteisten viruslääkkeiden käytön aikana tai sen jälkeen on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista joissakin tapauksissa, joista osa on johtanut kuolemaan. Kaikille potilaille on tehtävä HBV-seulonta ennen hoidon aloittamista. HBV/HCV-koinfektiopotilailla on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja heitä on siksi tarkkailtava ja hallittava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Sovaldi-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska sen turvallisuutta ja tehoa tässä väestöryhmässä ei ole varmistettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sofosbuviri on nukleotidirakenteinen aihiolääke. Sen jälkeen kun Sovaldi-valmistetta on annettu suun kautta, sofosbuviri imeytyy nopeasti ja käy läpi laajan ensikierron maksametabolian sekä suolistossa tapahtuvan metabolian. Karboksyylimesteraasi 1:ä sisältävien entsyymien katalysoima aihiolääkkeen solunsisäinen hydrolyyttinen pilkkoutuminen ja nukleotidikinaasien katalysoimat sekventiaaliset fosforylaatiovaiheet johtavat farmakologisesti aktiivisen uridiinukleosidianalogin 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 sofosbuvirin osuus lääkkeeseen liittyvästä systeemisestä altistuksesta on noin 4 % (ks. kohta 5.2). Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa sekä sofosbuviriä että GS-331007:aa tutkittiin farmakokineettisiä analyysejä varten.

Sofosbuviri 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 indusioijia (rifampisiini, rifabutiini, mäkikuisma, karbamatsapiini, fenobarbitaali ja fenytoiini), saattavat vähentää sofosbuvirin 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 indusioijia (esim. okskarbatsapiini ja modafiniili), saattavat vähentää sofosbuvirin 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 sofosbuvirin pitoisuutta plasmassa lisäämättä GS-331007:n pitoisuutta plasmassa. Sovaldi-valmistetta voidaan antaa yhdessä P-gp:n ja/tai BCRP:n estäjien kanssa. Sofosbuviri 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.

Sofosbuvirin 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.

Muut yhteisvaikutukset

Tiedot Sovaldi-valmisteen ja mahdollisten samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista esitetään yhteenvedona alla olevassa taulukossa 3 (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 3: 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. <i>Odotettavissa:</i> ↓ sofosbuviri ↔ GS-331007	Sovaldi-valmisteen samanaikaisen annon modafiniilin kanssa odotetaan laskevan sofosbuviriin pitoisuutta, mikä johtaa Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Amiodaroni	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Käytettävä vain, jos vaihtoehtoja ei ole saatavilla. Tiivistä seuranta suositellaan, jos tätä lääkevalmistetta annetaan yhdessä Sovaldi-valmisteen ja toisen suoravaikutteisen viruslääkkeen 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		
Karbamatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ sofosbuviri ↔ GS-331007	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista voimakkaiden suoliston P-gp:n indusoiden karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Okskarbatsepiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ sofosbuviri ↔ GS-331007	Sovaldi-valmisteen samanaikaisen annon okskarbatsepiinin kanssa odotetaan laskevan sofosbuviriin pitoisuutta, mikä johtaa Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
ANTIMYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini ^f (600 mg:n kerta-annos)	<i>Sofosbuviri</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NA)	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista voimakkaan suoliston P-gp:n indusoijan rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini Rifapentiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ sofosbuviri ↔ GS-331007	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista voimakkaan suoliston P-gp:n indusoijan rifabutiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Sovaldi-valmisteen samanaikaisen annon rifapentiinin kanssa odotetaan laskevan sofosbuviriin pitoisuutta, mikä johtaa Sovaldi-valmisteen terapeuttisen tehon heikkenemiseen. Tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.

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
KASVIROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↓ sofosbuviriiri ↔ GS-331007	Sovaldi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista voimakkaan suoliston P-gp:n indusoija mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.3).
VIRUSLÄÄKKEET HCV-INFEKTION HOITOON: HCV-PROTEAASINESTÄJÄT		
Bosepreviiri (BOC) Telapreviiri (TPV)	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↑ sofosbuviriiri (TPV) ↔ sofosbuviriiri (BOC) ↔ GS-331007 (TPV tai BOC)	Sovaldi-valmisteen ja bosepreviirin tai telapreviirin samanaikaisen käytön yhteisvaikutuksista ei ole tietoja.
NARKOOTTISET KIPULÄÄKKEET		
Metadoni [†] (Metadoni-ylläpitohoito [30-130 mg/vrk])	<i>R-metadoni</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-metadoni</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Sofosbuviriiri</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NA)	Sofosbuviriiri- tai metadoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviriiriä ja metadonia 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
IMMUUNISALPAAJAT		
Siklosporiini ^e (600 mg:n kerta-annos)	<i>Siklosporiini</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA) <i>Sofosbuviri</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)	Sofosbuviri- tai siklosporiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviriä ja siklosporiinia käytetään samanaikaisesti.
Takrolimuusi ^e (5 mg:n kerta-annos)	<i>Takrolimuusi</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA) <i>Sofosbuviri</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)	Sofosbuviri- tai takrolimuusiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviriä ja takrolimuusia 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: KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYMIN ESTÄJÄT		
Efavirensi ^f (600 mg kerran vuorokaudessa) ^d	<i>Efavirensi</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) <i>Sofosbuviri</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Sofosbuviri- tai efavirensiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviriä ja efavirensia käytetään samanaikaisesti.
Emtrisitabiini ^f (200 mg kerran vuorokaudessa) ^d	<i>Emtrisitabiini</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) <i>Sofosbuviri</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Sofosbuviri- tai emtrisitabiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviriä ja emtrisitabiinia 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
Tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti ^f (300 mg kerran vuorokaudessa) ^d	<i>Tenofoviiri</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) <i>Sofosbuviiri</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Sofosbuviiri- tai tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviiria ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia käytetään samanaikaisesti.
Rilpiviriini ^f (25 mg kerran vuorokaudessa)	<i>Rilpiviriini</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04) <i>Sofosbuviiri</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ 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)	<i>Darunaviiri</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) <i>Sofosbuviri</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)	Sofosbuviri- tai (ritonaviirilla tehostetun) darunaviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviriä ja darunaviiriä käytetään samanaikaisesti.
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: INTEGRAASINESTÄJÄT		
Raltegraviiri ^f (400 mg kahdesti vuorokaudessa)	<i>Raltegraviiri</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) <i>Sofosbuviri</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)	Sofosbuviri- tai raltegraviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun sofosbuviriä ja raltegraviiriä 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
SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET		
Norgestimaatti/etinyyli-estradioli	<i>Norgestromiini</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA) <i>Norgestreeli</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA) <i>Etinyyliestradioli</i> ↔ 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 sofosbuviriä ja norgestimaattia/etinyyliestradiolia käytetään samanaikaisesti.

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

- Samanaikaisesti annetun lääkkeen farmakokinetiikan keskimääräinen suhde (90 % CI) sofosbuviriin kanssa/ilman sofosbuviriä ja sofosbuviriin ja GS-331007:n farmakokinetiikan keskimääräinen suhde samanaikaisesti annetun lääkkeen kanssa/ilman samanaikaisesti annettua lääkettä. Ei vaikutusta = 1,00
- Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla
- Perustuu aiemmin saatuihin vertailutietoihin
- Annettu kuin Atripla
- Biologisen samanarvoisuuden raja 80–125 %
- 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 tulemistä. 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 miespartneriensä 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) sofosbuviriin 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 sofosbuviriin 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 sofosbuviriin kanssa, vasta-aiheet koskien ribaviriinin käyttöä raskauden aikana ovat voimassa (katso myös ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö sofosbuviriini 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 koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kun hoitona on ollut sofosbuviriini yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa, yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia ribaviriini- ja peginterferoni alfa -hoidon odotetun turvallisuusprofiilin kanssa, eikä odotettujen haittavaikutusten esiintymistiheys tai vaikeusaste noussut.

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

Hoidon haittavaikutusten vuoksi pysyvästi keskeyttäneiden potilaiden osuus oli 1,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla, 0,5 % sofosbuviriinia ja ribaviriinia 12 viikon ajan saaneilla potilailla, 0 % sofosbuviriinia ja ribaviriinia 16 viikon ajan saaneilla potilailla, 11,1 % peginterferoni alfaa ja ribaviriinia 24 viikon ajan saaneilla potilailla ja 2,4 % sofosbuviriinia, peginterferoni alfaa ja ribaviriinia 12 viikon ajan saaneilla potilailla.

Haittavaikutustaulukko

Sovaldi-valmistetta on tutkittu pääasiassa yhteiskäytössä ribaviriinin kanssa, joko peginterferoni alfan kanssa tai ilman peginterferonia. Tässä yhteydessä erityisesti sofosbuviriinille ominaisia haittavaikutuksia ei ole havaittu. Yleisimpiä haittavaikutuksia sofosbuviriinia ja ribaviriinia tai sofosbuviriinia, ribaviriinia ja peginterferoni alfaa saavilla potilailla olivat väsymys, päänsärky, pahoinvointi ja unettomuus.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu käytettäessä sofosbuviriinia yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa (taulukko 4). Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 4: Haittavaikutukset, jotka on havaittu käytettäessä sofosbuviriä yhdessä ribaviriinin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin kanssa

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

a. SOF = sofosbuviri; b. RBV = ribaviriini; c. PEG = peginterferoni alfa.

Muut erityisryhmät

Samanaikainen HIV/HCV-infektio

Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa sofosbuviriin ja ribaviriinin turvallisuusprofiili potilailla, joilla oli samanaikainen HCV/HIV-infektio, oli samanlainen kuin sofosbuvirilla ja ribaviriinilla hoidetuilla potilailla, joilla oli pelkästään HCV-infektio (ks. kohta 5.1).

Maksansiirtoa odottavat potilaat

Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa sofosbuviirin ja ribaviriinin turvallisuusprofiili maksansiirtoa odottavilla HCV-infektiopotilailla oli samanlainen kuin sofosbuviirilla ja ribaviriinilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Maksansiirtopotilaat

Sofosbuviirin ja ribaviriinin turvallisuusprofiili oli samanlainen kroonista hepatiitti C -infektiota sairastavilla maksansiirron saaneilla potilailla 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.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen rytmihäiriöt

Vaikeita bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviiria käytetään yhdessä toisen suoravaikutteisen viruslääkkeen (mukaan lukien daklatasviiri, simepreviiri ja ledipasviiri) kanssa ja samanaikaisesti amiodaronin ja/tai muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista **liitteessä V** luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin dokumentoitu sofosbuviiriannos on ollut yksi supratherapeuttinen 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. Hemodialyysillä 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: Virukseen vaikuttavat lääkeaineet; ATC-koodi: J05AX15

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 uridiinianalogitriphosfaatiksi (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 (IC₅₀) 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 sofosbuviriin 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 sofosbuviriin EC_{50} -arvot verrattuna NS5B:tä koodaaviin kimeerisiin 1b-replikoneihin genotyypistä 2b, 5a tai 6a olivat 0,014-0,015 μM . Sofosbuviriin keskimääräinen $\pm$ SD EC_{50} -arvo verrattuna kliinisistä isolaateista saatuihin, NS5B-sekvenssejä koodaaviin kimeerisiin replikoneihin oli $0,068 \pm 0,024 \mu M$ genotyyppin 1a osalta ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu M$ genotyyppin 1b osalta ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu M$ genotyyppin 2 osalta ($n = 15$) ja $0,085 \pm 0,034 \mu M$ genotyyppin 3a osalta ($n = 106$). Näissä määrityksissä sofosbuviriin antiviraalinen aktiivisuus *in vitro* vähemmän yleisiä genotyypppejä 4, 5 ja 6 vastaan oli samanlainen kuin genotyyppien 1, 2 ja 3 kohdalla havaittu aktiivisuus.

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

Resistenssi

Soluviljelyssä

HCV-replikoneja, joiden sofosbuviriherkkyys on alentunut, on valittu soluviljelyyn useiden genotyyppien osalta, mukaan lukien 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a. Alentunut herkkyys sofosbuvirille liitettiin primaariseen NS5B-substituutioon S282T kaikissa tutkituissa replikonigenotyypeissä. S282T-substituutioon paikkaohjattu mutageneesi 8 genotyyppin replikoneissa tuotti 2-18-kertaisesti alentuneen sofosbuviriherkkyuden 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-herkkyttä verrattuna vastaaviin villityyppeihin.

Kliinisissä tutkimuksissa

Yhdistetyssä analyysissä, jossa 991 potilasta sai sofosbuviriä 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 syväseksenointitietoja (määrityksessä 1 %:n raja-arvo). Sofosbuviri-resistenssiin liittyvää S282T-substituutiota ei todettu yhdelläkään näistä potilaista syväseksenoinnin tai populaatioseksenoinnin 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 sofosbuviriin EC_{50} -arvon 13,5-kertaiseen muutokseen ja vähensi virusten replikaatiokapasiteettia. S282T-substituutio palasi villityypiksi seuraavien 8 viikon aikana eikä ollut enää havaittavissa syväsekvientoinnilla 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä.

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

Lähtötilanteen HCV-polymorfismien vaikutus hoidon lopputulokseen

Lähtötilanteen NS5B-sekvenssit saatiin faasin 3 tutkimuksista 1 292 potilaalta populaatiosekvanssoinnilla 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.

Ristiresistenssi

Sofosbuviri-resistenssiin liittyviä S282T-substituutioita ilmentävät HCV-replikonit olivat täysin herkkiä HCV-lääkkeiden muille luokille. Sofosbuviri säilytti aktiivisuuden NS5B-substituutioita

L159F ja L320F vastaan, jotka on liitetty resistenssiin muille nukleosidiestäjille. Sofosbuviriiri oli täysin aktiivinen sellaisia substituutioita vastaan, jotka on liitetty resistenssiin muille suoravaikutteisille eri vaikutusmekanismeihin toimiville viroslääkkeille, kuten esimerkiksi ei-nukleosidisille NS5B-estäjille, NS3proteasiinestäjille and NS5A-estäjille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sofosbuviriirin tehoa arvioitiin viidessä faasin 3 tutkimuksessa kaikkiaan 1 568 potilaalla, 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 sofosbuviriiriä 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 sofosbuviriiriä 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. Sofosbuviriiriä 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). Määrittämisen 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 päättyttyä (SVR12).

Kliiniset tutkimukset potilailla joilla on genotyypin 1, 4, 5 ja 6 krooninen hepatiitti C Aiemmin hoitamattomat potilaat - NEUTRINO (tutkimus 110)

NEUTRINO oli avoin, yksiaikainen tutkimus, jossa arvioitiin 12 viikkoa kestänyttä sofosbuviriiriin, 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 (vaihteluväli: 19–70); 64 % potilaista oli miehiä; 79 % valkoihoisia; 17 % mustaihoisia; 14 % latinalaisamerikkalaisia; painoindeksin keskiarvo oli 29 kg/m² (vaihteluväli: 18–56 kg/m²); 78 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 log₁₀ IU/ml; 17 %:lla oli kirroosi; 89 %:lla oli HCV-genotyyppi 1 ja 11 %:lla oli HCV:n genotyyppi 4, 5 tai 6. Taulukosta 5 nähdään sofosbuviriiri + peginterferoni alfa + ribaviriini -hoitoryhmän hoitovasteet.

Taulukko 5: 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 6.

Taulukko 6: 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* $\geq 6 \log_{10}$ 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/m² (vaihtelualue: 17–52 kg/m²); 57 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 log₁₀ IU/ml; 20 %:lla oli kirroosi; 72 %:lla oli HCV-genotyyppi 3. Taulukosta 7 nähdään sofosbuviiri + ribaviriini ja peginterferoni alfa + ribaviriini -hoitoryhmien hoitovasteet.

Taulukko 7: 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 genotyyppin 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 sofosbuviri + 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 8 HCV-genotyypeittäin.

Taulukko 8: SVR12-vasteet kirroosin ja genotyyppin 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 genotyyppin 2/1 HCV-infektio.

Interferonin suhteen intolerantit, sopimattomat tai haluttomat aikuiset - POSITRON (tutkimus 107)
POSITRON oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa tutkittiin 12 viikon sofosbuviri- 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 % latalaisamerikkalaisia; painoindeksin keskiarvo oli 28 kg/m² (vaihtelualue: 18–53 kg/m²); 70 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 log₁₀ 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 9 nähdään sofosbuviri- + ribaviriinihoitoryhmän ja lumelääkeryhmän hoitovasteet.

Taulukko 9: 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 10 nähdään genotyypeittäin kirroosin ja interferonin luokitteluun perustuva alaryhmäanalyysi.

Taulukko 10: 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/m² (vaihtelualue: 19–44 kg/m²); 73 %:lla lähtötilanteen HCV-RNA-tasot olivat korkeampia kuin 6 log₁₀ IU/ml; 34 %:lla oli kirroosi; 63 %:lla oli HCV-genotyyppi 3. Relapseja oli aikaisemmin ollut 75 %:lla. Taulukosta 11 nähdään sofosbuviiri- + ribaviriinihoitoryhmien hoitovasteet 12 viikon ja 16 viikon hoidon osalta.

Taulukko 11: 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 12 nähdään alaryhmäanalyysi genotyypeittäin kirroosin ja aiemman HCV-hoidon aikaansaaman vasteen mukaan luokiteltuna.

Taulukko 12: 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 sofosbuviriin 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 sofosbuviriä ja ribaviriinia lumelääkkeeseen 12 viikon ajan. Ilmaantuneiden tietojen perusteella sokkoutus kuitenkin purettiin ja kaikilla genotyypin 2 HCV-potilailla jatkettiin sofosbuviri- 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 sofosbuviri- ja ribaviriinihoitoa.

Hoidettujen potilaiden (n = 419) mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli: 19–74); 60 % potilaista oli miehiä; painoindeksin mediaani oli 25 kg/m² (vaihteluväli: 17–44 kg/m²); lähtötilanteen HCV-RNA-tason keskiarvo oli 6,4 log₁₀ IU/ml; 21 %:lla oli kirroosi; 78 %:lla oli HCV-genotyyppi 3. Relapseja oli aikaisemmin ollut 65 %:lla. Taulukosta 13 nähdään sofosbuviri + ribaviriinihoitoryhmien hoitovasteet 12 viikon ja 24 viikon hoidon osalta.

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

Taulukko 13: 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 14 nähdään alaryhmäanalyysi genotyypeittäin kirroosin ja aiemman HCV-hoidon altistuksen mukaan luokiteltuna.

Taulukko 14: 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 sofosbuviriä 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

Potilaat, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio - PHOTON-1 (tutkimus 123)

Sofosbuviriä tutkittiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin 12 tai 24 viikon sofosbuviri- ja ribaviriinihoidon tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli genotyyppin 1, 2 tai 3 krooninen hepatiitti C ja samanaikainen HIV-1-infektio. Genotyyppin 2 ja 3 potilaat olivat joko aiemmin hoitamattomia tai hoitoa saaneita, kun taas genotyyppin 1 potilaat olivat aiemmin hoitamattomia. Hoidon kesto oli 12 viikkoa aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli genotyyppin 2 tai 3 HCV-infektio, ja 24 viikkoa aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli genotyyppin 3 HCV-infektio, sekä potilailla, joilla oli genotyyppin 1 HCV-infektio. Potilaat saivat 400 mg sofosbuviriä 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/mm³) tai heillä oli virologisesti vaimennettu HIV-1-tartunta (CD4+ -solujen määrä > 200 solua/mm³). Lähtötilanteessa 95 % potilaista sai hoitoa retroviruslääkkeillä. Alustavat SVR12-tiedot ovat saatavilla 210 potilaalta.

Taulukossa 15 nähdään hoitovasteet genotyyppin ja aiemman HCV-hoidon altistuksen mukaan luokiteltuna.

Taulukko 15: 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 16 nähdään alaryhmäanalyysi genotyypeittäin kirroosin mukaan luokiteltuna.

Taulukko 16: 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 potilaat - tutkimus 2025

Sofosbuviriä tutkittiin maksansiirtoa odottavilla HCV-infektiopotilailla avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin siirtoleikkauksen jälkeisen HCV-uusintainfektion ehkäisemiseksi ennen siirtoleikkausta annetun sofosbuviriin 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). Genotyyppistä riippumatta HCV-infektiopotilaille, joilla oli hepatosellulaarinen karsinoma (HCC) ja jotka täyttivät MILAN-kriteerit, annettiin 400 mg sofosbuviriä 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 sofosbuviriä 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 sofosbuviri- ja ribaviriinihoitoviikon jälkeen; 41 potilaalla HCV-RNA oli < LLOQ siirtoleikkauksen ajankohtana. 41 siirtoleikkauspotilaan, joilla HCV-RNA oli < LLOQ, virologinen vaste esitetään taulukossa 17. Siirtoleikkausta edeltäneen virussuppression kesto oli pTVR:n tärkein ennustava tekijä niillä potilailla, joilla HCV-RNA oli < LLOQ siirtoleikkauksen ajankohtana.

Taulukko 17: 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.

Maksansiirtopotilaat – tutkimus 0126

Sofosbuviriä tutkittiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin 24 viikkoa kestäneen sofosbuviri- 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 10⁴ 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 alle 75 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 18–21) esitetään faasin 2 ja faasin 3 tutkimusten annostusta koskevat tiedot, joita klinikot voivat käyttää apunaan määrittäessään potilaalle parhaiten sopivaa hoitoa.

Taulukko 18: 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)

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
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 sofosbuviri, peginterferoni alfa ja ribaviriini. Näiden potilaiden hoitamista ja sofosbuviri-, 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 yhdistelmähoitolle, pitkälle edennyt fibroosi/kirroosi, korkea lähtötason viruskonsentraatio, musta rotu, IL28B:n ei-CC-genotyyppi).

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

c. Yhteenvedo molemmista tutkimuksista.

Taulukko 19: 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)

Potilasryhmä (Tutkimuksen numero/nimi)	Hoito/kesto	Alaryhmä	SVR12-vaste % (n/N)
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 sofosbuviriin + ribaviriinin kanssa.

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

Taulukko 20: Tulokset hoidon ja sen keston mukaan luokiteltuna, genotyyppin 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)
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 eksploraatiivisia 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 sofosbuviriin + ribaviiriin kanssa.

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

Taulukko 21: 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.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset sofosbuviriin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien kroonisen hepatiitti C:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Sofosbuviri 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

Sofosbuviriin ja pääasiallisen kiertävän metaboliitin GS-331007:n farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu terveillä aikuisilla ja kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla. Suun kautta ottamisen jälkeen sofosbuviri 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 sofosbuviriin ja GS-331007:n vakaan tilan AUC₀₋₂₄ oli 1 010 ng•h/ml ja 7 200 ng•h/ml, tässä järjestyksessä. Verrattuna terveisiin henkilöihin (n = 284), HCV-infektiopotilailla sofosbuviriin ja GS-331007:n AUC₀₋₂₄ oli 57 % korkeampi ja 39 % alhaisempi, tässä järjestyksessä.

Ruokailun vaikutus

Paastotilaan verrattuna yhden sofosbuviriannoksen antaminen vakiotyyppisen rasvaisen aterian yhteydessä hidasti sofosbuviriin imeytymisnopeutta. Sofosbuviriin imeytymisen määrä kasvoi noin 1,8-kertaiseksi, mikä ei vaikuttanut juurikaan huippupitoisuuteen. Altistus GS-331007:lle ei muuttunut rasvaisen aterian yhteydessä.

Jakautuminen

Sofosbuviri 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-gp:n, BCRP:n tai MATE1:n, substraatti. Sofosbuviri 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.

Sofosbuviri 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 [¹⁴C]-sofosbuviriannos, ¹⁴C-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde oli noin 0,7.

Biotransformaatio

Sofosbuviri metaboloituu laajalti maksassa, missä se muodostaa farmakologisesti aktiivisen nukleosidianalogitriofosfaatin GS-461203. Metabolisen aktivaation reittiin sisältyy karboksyylisteriosan sekventiaalinen hydrolyysi, jota katalysoi ihmisen katepsiini A (CatA) tai karboksyylisteraasi 1 (CES1), ja histidiinitriadinukleotidiä sitovan proteiinin 1 (HINT1) suorittama fosforamidaatin pilkkominen, mitä seuraa fosforylaatio pyrimidiininukleotidin biosynteesireittiä. Defosforylaation seurauksena muodostuu nukleotidirakenteinen metaboliitti, GS-331007, jota ei voida tehokkaasti refosforyloid ja jolta puuttuu aktiivisuus HCV:ta vastaan *in vitro*. Sofosbuviri 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]-sofosbuviriannoksen jälkeen sofosbuviriin ja GS-331007:n osuus lääkkeeseen liittyvästä systeemisestä altistuksesta oli 4 % ja vastaavasti > 90 % (sofosbuviriin ja sen metaboliittien painon mukaan suhteutettujen AUC-arvojen summa).

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Sukupuoli ja rotu

Sofosbuviriinilla ja GS-331007:lla ei ole havaittu sukupuolesta tai rodusta johtuvia kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä eroja.

Vanhuks

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että analysoiduilla 19–75-vuotiailla HCV-infektioituneilla potilailla iällä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta sofosbuviriin ja GS-331007:n altistukseen. Sofosbuviriin klinisiin tutkimuksiin osallistui 65 vähintään 65-vuotiaasta potilasta. Yli 65-vuotiailla havaitut vasteet olivat samanlaisia kuin nuoremmilla henkilöillä kaikissa hoitoryhmissä.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Sofosbuviriin farmakokinetiikkaa tutkittiin 400 mg:n sofosbuviriannoksen jälkeen HCV-negatiivisilla potilailla, joilla oli lievästi ($\text{eGFR} \geq 50$ ja < 80 ml/min/1,73m²), kohtalaisesti ($\text{eGFR} \geq 30$ ja < 50 ml/min/1,73m²), vaikeasti ($\text{eGFR} < 30$ ml/min/1,73 m²) heikentynyt munuaisten toiminta ja potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä ESRD. Verrattuna henkilöihin, joilla munuaisten toiminta oli normaali ($\text{eGFR} > 80$ ml/min/1,73 m²), sofosbuviriin AUC_{0-inf} oli 61 %, 107 % ja 171 % korkeampi potilailla, joilla oli lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, kun taas GS-331007:n AUC_{0-inf} oli 55 %, 88 % ja 451 % korkeampi, vastaavasti. Verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaali, ESRD-potilailla sofosbuviriin AUC_{0-inf} oli 28 % korkeampi, kun sofosbuviri annosteltiin 1 tunti ennen hemodialyysia, ja 60 % korkeampi, kun sofosbuviri annosteltiin 1 tunti hemodialyysin jälkeen. GS-331007:n AUC_{0-inf}-arvoa ESRD-potilailla ei voitu määrittää luotettavasti. Tiedot kuitenkin osoittavat vähintään 10-kertaisesti korkeamman GS-331007-altistuksen ESRD-potilailla verrattuna normaaleihin potilaisiin, kun Sovaldi annosteltiin 1 tunti ennen hemodialyysia ja 20-kertaisesti korkeamman altistuksen, kun Sovaldi annosteltiin 1 tunti hemodialyysin jälkeen.

Hemodialyysillä voidaan tehokkaasti poistaa (erittymissuhde 53 %) pääasiallista kiertävää metaboliittia GS-331007:ta. 4 tunnin hemodialyysi poisti noin 18 % annetusta annoksesta. Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt. Sovaldi-valmisteen turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta tai ESRD.

Heikentynyt maksan toiminta

Sofosbuviriin farmakokinetiikkaa tutkittiin sen jälkeen, kun 400 mg sofosbuviriannoksia oli annettu 7 vuorokauden ajan HCV-infektiopotilaille, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (CPT-luokka B ja C). Verrattuna henkilöihin, joilla on normaali maksan toiminta, sofosbuviriin AUC₀₋₂₄ oli 126 % ja 143 % korkeampi potilailla, joilla oli kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt maksan toiminta vastaavasti, kun taas GS-331007:n AUC₀₋₂₄ oli 18 % ja 9 % korkeampi,

vastaavasti. Populaatiofarmakokineettinen analyysi HCV-infektiopotilailla osoitti, että kirroosilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta altistukseen sofosbuviriin ja GS-331007:lle. Sofosbuviriannoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Sofosbuviriin ja GS-331007:n farmakokinetiikkaa pediatriassa potilailla ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tehon, joka on määritetty nopeaksi virologiseksi hoitovasteeksi, on osoitettu korreloivan sekä sofosbuviri- että GS-331007-altistuksen kanssa. Kummankaan näistä ei ole kuitenkaan osoitettu olevan tehon pääasiallinen sijaismerkki (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 sofosbuviri-altistusta 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 sofosbuviriin annoksen ollessa 400 mg. Maksa- ja sydänlöödyksiä ei havaittu pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa altistuksen ollessa 9 kertaa (rotilla) ja 27 kertaa (koirilla) suurempi kuin kliininen altistus.

Sofosbuviri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutagenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä, ja hiiren mikronukleustesti *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät osoita karsinogeenista potentiaalia annettaessa sofosbuviriä 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 sofosbuviriä saaneiden potilaiden kliininen altistus.

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

Sofosbuvirista peräisin oleva aine läpäisi istukan raskaana olevilla rotilla ja erittyi imettävien rottien maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)

Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))

Kroskarmelloosinatrium

Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällys

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350 (E1521)

Talkki (E553b)

Keltainen rautaoksidi (E172)

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)

Sovaldi-tabletit toimitetaan suurtiheysisissä polyetyleni- (HDPE) pulloissa, joissa on polypropyleenista valmistettu turvasuljin, ja jotka sisältävät 28 kalvopäällysteistä tablettia, piidioksidigeelikuivausaineen ja polyesterispiraalin.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla: ulkopakkaukset, joissa on 28 kalvopäällysteistä tablettia (yksi pullo) ja 84 kalvopäällysteistä tablettia (3 pulloa, 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 International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 tammikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<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

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

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

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan arvioida Sovaldiin liittyvää maksasolusyövän uusiutumista, myyntiluvan haltijan on toteutettava sovitun protokollan mukainen prospektiivinen turvallisuustutkimus käyttämällä hyvin määritellystä potilaskohortista saatuja tietoja ja toimitettava tutkimuksen tulokset. Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava seuraavaan ajankohtaan mennessä:	Toinen vuosineljännes 2021

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PULLON 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 pulloa, 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 International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sovaldi [vain ulkopakkauksessa]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Sovaldi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit sofosbuviri

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. 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 Sovaldia
3. Miten Sovaldia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sovaldin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sovaldi on ja mihin sitä käytetään

Sovaldin vaikuttava aine on sofosbuviri, jota annetaan hoidettaessa hepatiitti C -virusinfektiota 18-vuotiailla tai sitä vanhemmilla aikuisilla.

Hepatiitti C on viruksen aiheuttama infektio maksassa. Tämä lääke vaikuttaa vähentämällä hepatiitti C -virusten määrää elimistössä ja poistamalla viruksen ajan kuluessa verestä.

Sovaldia otetaan aina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Se ei tehoa yksinään. Sen kanssa otetaan usein joko:

- Ribaviriinia tai
- Peginterferoni alfaa ja ribaviriinia

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sovaldia

Älä ota Sovaldia

- jos olet allerginen sofosbuvirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).

☐ Jos tämä koskee sinua, kerro välittömästi asiasta lääkärille.

- **Jos otat parhaillaan jotakin seuraavista lääkkeistä:**
 - **rifampisiini ja rifabutiini** (infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin, hoitoon käytettäviä antibiootteja);
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*; masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste);
 - **karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten estoon käytettäviä lääkkeitä).

Varoitukset ja varotoimet

Sovaldia otetaan aina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 1 edellä). Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista, jos:

- Käytät tällä hetkellä tai olet käyttänyt muutaman viime kuukauden aikana amiodaronia, jota käytetään rytmihäiriöiden hoitoon (jos olet käyttänyt tätä lääkettä, lääkäri voi harkita muita lääkkeitä);
- Sinulla on muita maksaongelmia kuin hepatiitti C, esim. jos odotat maksansiirtoa;
- Sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta tarkkailla sinua tarkemmin
- Sinulla on munuaisvaivoja. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos sinulla on vakavia munuaisvaivoja tai jos käyt munuaisdialyysissä, sillä Sovaldin vaikutuksia potilaisiin, joilla on vakavia munuaisvaivoja, ei ole täysin testattu.

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin lääkettä sydänvaivoihin ja jos koet hoidon aikana joitakin seuraavista oireista:

- hengenahdistus tai jo sinulla olevan hengenahdistuksen paheneminen
- huimauksen tunne
- sydämentykytys
- 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 lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille. Sovaldin käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Sovaldi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja ilman reseptiä saatavia lääkkeitä.

Varfariiniä ja muita samankaltaisia K-vitamiinin antagonisteiksi kutsuttavia lääkkeitä käytetään veren ohentamiseen. Lääkärisi saattaa lyhentää verikokeiden ottoväliä, jotta veresi hyytymiskykyä voidaan tarkkailla.

Älä ota Sovaldia varsinkaan silloin, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- Okskarbatsepiini (epilepsian hoitoon ja kohtausten estoon käytettävä lääke)
- Modafiniili (hereillä pysymiseen käytettävä lääke narkolepsiaa sairastavilla).

Nämä saattavat vähentää Sovaldin tehoa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät joitakin seuraavista lääkkeistä:

- amiodaroni (käytetään rytmihäiriöiden hoitoon).

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Raskaus ja ehkäisy

Raskautta on vältettävä, koska Sovaldia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa. Ribaviriini voi olla erittäin vahingollista sikiölle. Sen vuoksi sinun ja kumppanisi on oltava erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli on olemassa pienikin raskauden mahdollisuus.

- Sovaldia käytetään yleisesti 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 tai kumppanisi tulee raskaaksi Sovaldi-hoidon aikana tai sitä seuraavina kuukausina, **ottakaa välittömästi yhteys lääkäriin**.

Imetys

Älä imetä Sovaldi-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittykö Sovaldin vaikuttava aine, sofosbuviriini, äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Potilaat, jotka ovat ottaneet Sovaldia yhdessä muiden lääkkeiden kanssa hepatiitti C -infektion hoitoon, ovat ilmoittaneet havainneensa väsymystä, huimausta, sumentunutta näköä ja huomiokyvyn vähenemistä. Jos sinulla esiintyy näitä haittavaikutuksia, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

3. Miten Sovaldia otetaan

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

Suosittelun annos

Suosittelu annos on **yksi tabletti kerran vuorokaudessa** ruoan kanssa. Lääkäri kertoo, kuinka pitkään sinun pitää ottaa Sovaldia.

Tabletti on nieltävä kokonaisuena. 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 lääkkeiden kanssa hepatiitti C -infektion hoitoon.

Jos oksennat **alle 2 tunnin sisällä** Sovaldin ottamisesta, ota toinen tabletti. Jos oksennat **yli 2 tunnin kuluttua** sen ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia ennen kuin tulee aika ottaa seuraava alkuperäisen suunnitelman mukainen tabletti.

Jos otat enemmän Sovaldia kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian suuren annoksen, ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystykseen saadaksesi ohjeita. Pidä tablettipullo mukanas, 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, ota tabletti 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 toisen hepatiitti C -infektion hoitoon tarkoitetun lääkkeen (mukaan lukien daklatasviiri, simepreviiri ja ledipasviiri) ja amiodaronin (sydänongelmiin käytetty lääke) kanssa, sinulla voi ilmetä yksi tai useampia alla mainituista haittavaikutuksista:

- hidas tai epäsäännöllinen sydämensyke tai sydämen rytmihäiriöitä
- hengenahdistus tai jo sinulla olevan hengenahdistuksen paheneminen.

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

Kun otat Sovaldia ribaviriinin tai sekä peginterferoni alfan että ribaviriinin kanssa, sinulla voi ilmetä yksi tai useampi alla mainituista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(näitä voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä)

- kuume, vilunväristykset, flunssankaltaiset oireet
- ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- univaikeudet (unettomuus)
- väsymys ja ärtyneisyys
- päänsärky
- ihottuma, ihon kutina
- ruokahaluttomuus
- huimaus
- lihaskivut ja -säryt, nivelkipu
- hengenahdistus, yskä

Verikokeissa voidaan havaita myös seuraavia:

- alhainen punasolujen määrä (anemia); merkkejä tästä voivat olla myös väsymys, päänsäryt, hengenahdistus kuntoillessa
- alhainen valkosolujen määrä (neutropenia); merkkejä tästä voivat olla myös infektioiden saaminen tavallista helpommin, mukaan lukien kuumeet ja vilunväristykset, tai kurkkukipu ja suun haavaumat
- alhainen verihiutaleiden määrä
- maksassa tapahtuneet muutokset (ilmenee bilirubiinin määrän lisääntymisenä veressä)

Yleiset haittavaikutukset

(näitä voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- mielialan muutokset, masentunut olo, ahdistunut olo ja kiihtynyt olo
- näön sumeneminen
- ankarat päänsäryt (migreeni), muistinmenetys, keskittymiskyvyn menetys
- painon lasku
- hengenahdistus kuntoillessa
- vatsavaivat, ummetus, suun kuivuminen, ruoansulatusongelmat, happorefluksi
- hiustenlähtö ja hiusten oheneminen
- kuiva iho

- selkäkipu, lihaskouristukset
- rintakipu, heikkouden tunne
- vilustuminen (nasofaryngiitti)

☐ Jos jokin näistä hättävistä vaikutuksista muuttuu vakavaksi, ilmoita siitä lääkärille.

Hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Sovaldin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sovaldi sisältää

- **Vaikuttava aine on** sofosbuviri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sofosbuviriä.
- **Muut aineet ovat**
Tabletin ydin:
mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmellosoinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyys:
polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli 3350, talkki, keltainen rautaoksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, kapselinmuotoisia tabletteja, joissa on yhdellä puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella merkintä "7977".

Kussakin pullossa on piidioksidgeeliä (kuivausainetta), joka on pidettävä pullossa, jotta se suojaisi tabletteja. Piidioksidgeelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön, eikä sitä saa niellä.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla: ulkopakkaukset, joissa on 28 kalvopäällysteistä tablettia (yksi pullo) ja 84 kalvopäällysteistä tablettia (3 pulloa, joissa kussakin 28 tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan Haltija

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Iso-Britannia

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta:
<http://www.ema.europa.eu>