

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Sovaldi 400 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg sófosbúvír.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gul, hylkisлага, filmuhúðuð tafla af stærðinni 20 mm x 9 mm, ígreipt á annarri hliðinni með „GSI“ og „7977“ á hinn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sovaldi er ætlað til notkunar ásamt öðrum lyfjum til meðferðar gegn langvinnri lifrabólgu C (CHC) hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Hvað varðar virkni gegn tilteknum arfgerðum lifrabólguveiru C (HCV), sjá kafla 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Sovaldi skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með langvinna lifrabólgu C.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein 400 mg tafla, til inntöku, einu sinni á dag með mat (sjá kafla 5.2).

Sovaldi skal nota samhliða öðrum lyfjum. Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem notuð eru samhliða Sovaldi. Ekki er mælt með einlyfjameðferð með Sovaldi (sjá kafla 5.1). Ráðlagt/ráðlögð lyf sem gefið(-n) er(u) samtímis og meðferðarlengd við samsetta meðferð með Sovaldi koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagt/ráðlögð lyf sem gefið(-n) er(u) samtímis og meðferðarlengd við samsetta meðferð með Sovaldi

Sjúklingahópar*	Meðferð	Lengd
Sjúklingar með arfgerð 1, 4, 5 eða 6 CHC	Sovaldi + ríbavírinn + peginterferón alfa	12 vikur ^{a, b}
	Sovaldi + ríbavírinn	24 vikur
	Aðeins til notkunar fyrir sjúklinga sem voru ekki tækir í meðferð með eða þöldu ekki peginterferón alfa (sjá kafla 4.4)	
Sjúklingar með arfgerð 2 CHC	Sovaldi + ríbavírinn	12 vikur ^b
Sjúklingar með arfgerð 3 CHC	Sovaldi + ríbavírinn + peginterferón alfa	12 vikur ^b
	Sovaldi + ríbavírinn	24 vikur
Sjúklingar með CHC sem bíða eftir lifrarígræðslu	Sovaldi + ríbavírinn	Fram að lifrarígræðslu ^c

* Þar með taldir sjúklingar með samhliða sýkingu alnæmisveiru (HIV).

a. Engar upplýsingar liggja fyrir um áður meðhöndlaða sjúklinga með HCV-sýkingu af arfgerð 1 sem fá samsetta lyfjagjöf með Sovaldi, ríbavírinni og peginterferóni alfa (sjá kafla 4.4).

b. Hafa skal í huga að lengja meðferðartímann umfram 12 vikur og í allt að 24 vikur; einkum hjá þeim undirhópum sem eru með einn eða fleiri þætti sem tengjast sögulega minni svörunartíðni við meðferðum sem byggja á interferóni (t.d. langt gengna bandvefsmyndun / skorpulífur, hátt veirumagn við grunnviðmið, eru svartir, hafa veiru af arfgerð IL28B non CC, fyrri meðferðarrestur við meðferð með peginterferóni alfa og ríbavírinni).

c. Sjá Sérstakir sjúklingahópar – Sjúklingar sem bíða eftir lifrarígræðslu, hér á eftir.

Við samhliða notkun með Sovaldi er ríbavírinn skammturinn byggður á þyngd (< 75 kg = 1.000 mg og ≥ 75 kg = 1.200 mg) og gefinn til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum með mat.

Varðandi samtímis lyfjagjöf með öðrum andveirulyfjum með beinni verkun gegn HCV, sjá kafla 4.4.

Breyting skammta

Ekki er mælt með minnkun skammta af Sovaldi.

Ef sófosbúvír er notað samhliða peginterferóni alfa og sjúklingur er með alvarlegar aukaverkanir sem hugsanlega tengjast því, skal minnka skammtinn af peginterferóni alfa eða hætta töku þess. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir peginterferón alfa hvað varðar frekari upplýsingar um hvernig megi minnka skammt og/eða hætta töku peginterferón alfa.

Ef sjúklingur er með alvarlegar aukaverkanir sem hugsanlega tengjast ríbavírinni, skal breyta skammtinum af ríbavírinni eða hætta tökunni, ef við á, þar til aukaverkunin hjaðnar eða verður vægari. Tafla 2 veitir leiðbeiningar um breytingar á skömmtum og hvernig hætta skuli töku byggt á blóðrauðastyrk og ástandi hjartasjúklings.

Tafla 2: Leiðbeiningar á breytingum skammta af ríbavírini við samhliða lyfjagjöf með Sovaldi

Rannsóknargildi	Minnstið skammt ríbavírins í 600 mg/dag ef:	Hættið töku ríbavírins ef:
Blóðrauði hjá sjúklingum sem ekki eru með hjartasjúkdóm	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Blóðrauði hjá sjúklingum með sögu um stöðugan hjartasjúkdóm	≥ 2 g/dl lækkun blóðrauða á 4 vikna meðferðartímabili	< 12 g/dl þrátt fyrir lægri skammt í 4 vikur

Þegar búið er að gera hlé á notkun ríbavírins, ýmist vegna frávika á rannsóknarstofu eða vegna klínískra einkenna, má reyna að hefja notkun ríbavírins á ný með 600 mg á dag og auka svo skammtinn í 800 mg á dag. Þó er ekki mælt með því að auka ríbavírinn í upphaflegan ráðlagðan skammt (1.000 mg til 1.200 mg á dag).

Skömmtun hætt

Ef hætt er að nota hin lyfin sem notuð eru samhliða Sovaldi til frambúðar, skal einnig hætta notkun Sovaldi (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er ástæða til að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af Sovaldi fyrir sjúklinga með vægt eða í meðallagi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og viðeigandi skammt af Sovaldi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gauklasíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) eða lokastig nýrnabilunar (ESRD, *end stage renal disease*) sem krefst blóðskilunar (sjá kafla 5.2).

Skert lifraráhrif

Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af Sovaldi hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifraráhrif (Child-Pugh-Turcotte [CPT] flokkur A, B eða C) (sjá kafla 5.2). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Sovaldi hjá sjúklingum með vantempraða skorpulífur.

Sjúklingar sem bíða eftir lifraráhrif

Lengd lyfjagjafar Sovaldi hjá sjúklingum sem bíða eftir lifraráhrif ætti að byggja á mati á hugsanlegum ávinningi og áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig (sjá kafla 5.1).

Lifraráhrif

Mælt er með að gefa Sovaldi samhliða ríbavírini í 24 vikur hjá lifraráhrif. Mælt er með upphafsskammti ríbavírins sem nemur 400 mg, gefnum til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum með mat. Ef upphafsskammtur ríbavírins þolist vel má títra skammtinn upp í að hámarki 1.000-1.200 mg daglega (1.000 mg handa sjúklingum sem vega < 75 kg og 1.200 mg handa sjúklingum sem vega ≥ 75 kg). Ef upphafsskammtur ríbavírins þolist ekki vel skal minnka skammtinn samkvæmt klínískum ábendingum byggt á blóðrauðagildum (sjá kafla 5.1).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Sovaldi hjá börnum og unglingum á aldrinum < 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Filmuhúðaða taflan er til inntöku. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að gleypa töfluna í heilu lagi. Ekki skal tyggja eða mylja filmuhúðaða töfluna vegna þess að virka efnið er beiskt á bragðið. Taka skal töfluna með mat (sjá kafla 5.2).

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að ef uppköst verða innan 2 tíma frá skömmtun skal taka aðra töflu. Verði uppköst meira en 2 tímum eftir skömmtun þarf ekki að taka annan skammt. Þessi tilmæli eru byggð á hvarfafræði frásögs sófosbúvírs og GS-331007 sem benda til þess að meirihluti skammtsins frásogist innan 2 tíma eftir töku.

Ef skammtur gleymist og er tekinn innan við 18 klst. eftir eðlilegan tíma skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka töfluna eins fljótt og mögulegt er og síðan skulu sjúklingar taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef meira en 18 klst. hafa liðið skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka ekki tvöfaldan skammt.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun ásamt öflugum P-gp virkjum

Lyf sem eru öflugir P-glýkóprótein (P-gp) virkjar í þörmum (t.d. rifampicín, rifabútín, jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín). Samhliða lyfjagjöf mun draga verulega úr plasmabéttni sófosbúvírs sem getur leitt til minnkaðrar verkunar Sovaldi (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Sovaldi er ekki ráðlagt sem einlyfjameðferð og ávísa skal því ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við lifrabólgu C sýkingu. Ef notkun annarra lyfja sem notuð eru samhliða Sovaldi er hætt til frambúðar skal einnig hætta notkun Sovaldi (sjá kafla 4.2). Athugið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem ávísað er samhliða áður en meðferð er hafin með Sovaldi.

Alvarlegur hægtaktur og gáttasleglarof

Tilvik um alvarlegan hægtaktur og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír er notað í samsetningu með öðru veirulyfi með beina verkun (þ.m.t. daklatasvír, simeprevír og ledipasvír) og samhliða amíóðaróni með eða án annarra lyfja sem minnka hjartsláttarhraða. Verkunarhátturinn hefur ekki verið staðfestur.

Samhliða notkun amíóðaróns var takmörkuð í klíníska fasanum við þróun sófosbúvírs ásamt veirulyfjum með beina verkun. Tilvikin eru hugsanlega lífshættuleg og því skal aðeins nota amíóðarón hjá sjúklingum sem fá Sovaldi og annað veirulyf með beina verkun þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða ef notkun þeirra er frábending. Sjúklingar sem fá einnig betablokka eða sjúklingar með undirliggjandi fylgisjúkdóma í hjarta og/eða langt genginn lifrarsjúkdóm kunna að vera í aukinni hættu á að fá hægtaktur með einkennum ef amíóðarón er gefið samhliða.

Sé samhliða notkun amíóðaróns talin nauðsynleg er mælt með nánu eftirliti með sjúklingum við upphaf notkunar Sovaldi og annars veirulyfs með beina verkun. Sjúklingar sem staðfest hefur verið að séu í mikilli hættu á að fá hægtaktur skulu vera undir stöðugu eftirliti í 48 klst. við viðunandi aðstæður fyrir klínískt eftirlit.

Vegna langs helmingunartíma amíóðaróns skal einnig hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem hafa hætt að nota amíóðarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun Sovaldi í samsetningu með öðru veirulyfi með beina verkun.

Einnig skal láta alla sjúklinga sem fá Sovaldi og annað veirulyf með beina verkun í samsetningu með amíóðaróni með eða án annarra lyfja sem minnka hjartsláttarhraða vita af einkennum hægtakts og gáttaslegalrofs og þeim ráðlagt að leita lækni aðstoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

Sjúklingar sem hafa fengið meðferð með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 4, 5 og 6

Sovaldi hefur ekki verið rannsakað í 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 4, 5 og 6. Þess vegna hefur ekki verið sýnt fram á ákjósanlegustu meðferðarlengd hjá þessum hópi (sjá einnig kafla 4.2 og 5.1).

Hafa skal í huga að veita þessum sjúklingum meðferð og hugsanlega lengja meðferðartímann með sófosbúvíri, peginterferóni alfa og ribavírini umfram 12 vikur og í allt að 24 vikur; einkum hjá þeim

undirhópum sem eru með einn eða fleiri þætti sem tengjast sögulega lægri svörunartíðni við meðferðum sem byggja á interferóni (langt gengna bandvefsmyndun / skorpulífur, hátt veirumagn við grunnviðmið, eru svartir, hafa veiru af arfgerð IL28B non CC).

Meðferð sjúklinga með HCV-sýkingu af arfgerð 5 eða 6

Klínísk gögn sem styðja notkun Sovaldi hjá sjúklingum með arfgerð 5 og 6 HCV-sýkingu eru afar takmörkuð (sjá kafla 5.1).

Meðferð án interferóns fyrir HCV-sýkingu af arfgerð 1, 4, 5 og 6

Meðferðaráætlanir án interferóns fyrir sjúklinga með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 4, 5 og 6 með Sovaldi hafa ekki verið rannsakaðar í 3. stigs rannsóknnum (sjá kafla 5.1). Ekki hefur verið sýnt fram á hvaða meðferðaráætlun sé ákjósanlegust eða meðferðarlengd. Aðeins skal nota slíkar meðferðaráætlanir hjá sjúklingum sem þola ekki eða eru ekki tækir í interferon meðferð en þurfa nauðsynlega að fá meðferð.

Samtímis lyfjagjöf með öðrum andveirulyfjum með beinni verkun gegn HCV

Sovaldi skal aðeins gefa samtímis öðrum andveirulyfjum með beinni verkun ef ávinningur er talinn meiri en áhættan byggd á fyrirliggjandi gögnum. Engin gögn styðja samtímis gjöf Sovaldi og telaprevírs eða boceprevírs. Ekki er mælt með slíkri samtímis lyfjagjöf (sjá einnig kafla 4.5).

Meðganga og samhliða notkun ásamt ríbavírini

Þegar Sovaldi er notað samhliða ríbavírini eða peginterferóni alfa/ríbavírini, verða konur á barneignaraldri eða karlkyns makar þeirra að nota örugga getnaðarvörn á meðan meðferð stendur og í nokkurn tíma eftir meðferð eins og ráðlagt er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn. Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn.

Notkun ásamt miðlungi öflugum P-gp virkjum

Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar í þörmum (t.d. oxkarbasepín og módafíníl) kunna að draga úr plasmabætti sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi. Samhliða gjöf slíkra lyfja með Sovaldi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Öryggi Sovaldi hefur ekki verið metið hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) eða lokastigs nýrnabilunar (ESRD) sem krefst blóðskilunar. Auk þess hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og viðeigandi skammt. Þegar Sovaldi er notað samhliða ríbavírini eða peginterferón alfa/ríbavírini, skal einnig lesa samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun (CrCl) < 50 ml/mín. (sjá einnig kafla 5.2).

Samhliða sýking HCV/HBV (lifrabólguveira B)

Tilfelli um endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV), sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið tilkynnt meðan á meðferð stóð eða strax eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun. Áður en meðferð er hafin ætti að framkvæma HBV skimun hjá öllum sjúklingum. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá sjúklingum með HBV/HCV samsýkingu og ættu þeir því að vera undir eftirliti og meðhöndlaðir í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Börn

Sovaldi er ekki ráðlagt fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum hópi sjúklinga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sófosbúvír er nukleótíðaförlyf. Í kjölfar inntöku Sovaldi, frásogast sófosbúvír hratt og verður fyrir miklum umbrotum í fyrstu umferð í lifur og í þörmum. Klofnun forlyfs innan frumna með vatnsrofi sem hvatast með ensínum, meðal annars karboxýlesterasa 1 og raðfosfórýleringarskrefum sem hvatast með nukleótíðkinösum, veldur myndun lyfjafræðilega virks úridín nukleósíðlíks þrífosfats. Megin óvirka umbrotsefnið GS-331007 sem svarar meira en 90% af almennri lyfjatengdri útsetningu myndast með ferlum sem eru raðbundnir og hliðstæðir við myndun virka umbrotsefnisins. Móðurefnið sófosbúvír svarar u.þ.b. 4% af almennri lyfjatengdri útsetningu (sjá kafla 5.2). Í klínískum

lyfjafræðilegum rannsóknum var fylgst með þéttni bæði sófosbúvírs og GS-331007 til greininga á lyfjahvörfum.

Sófosbúvír er hvarfefni lyfjaflutningsefnisins P-gp og BCRP-prótínsins en það er GS-331007 ekki.

Lyf sem eru öflugir P-gp virkjar í þörmum (rifampicín, rifabútín, jóhannesarjurt, karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín) kunna að draga verulega úr plasmabéttni sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi og því er notkun þeirra með Sovaldi frábending (sjá kafla 4.3). Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar í þörmum (t.d. oxkarbasepín og módafiníl) kunna að draga úr plasmabéttni sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi. Samtímis lyfjagjöf slíkra lyfja með Sovaldi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Samhliða gjöf Sovaldi með lyfjum sem hamla P-gp og/eða BCRP kann að auka plasmabéttni sófosbúvírs án þess að auka plasmabéttni GS-331007; það má því gefa Sovaldi samhliða P-gp og/eða BCRP hemlum. Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hemlar P-gp og BCRP og því er ekki áætlað að þau auki útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni þessara flutningsefna.

Virkjun umbrotaleiðar sófosbúvírs innan frumna verður aðallega fyrir tilstilli hýdrólasa og núkleótíðafosfórunarferla með litla almenna sækni og mikil afköst sem ólíklegt er að verði fyrir áhrifum af lyfjum sem notuð eru samhliða (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum

Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með INR-gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Sovaldi stendur.

Aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir hvað varðar Sovaldi og lyf sem hugsanlega eru notuð samhliða eru teknar saman í töflu 3 hér á eftir (þar sem 90% öryggismörk (CI) hlutfalls margfeldismeðaltals minnstu fervika (GLSM) voru innan við „↔“, ofan við „↑“ eða neðan við „↓“ fyrirfram ákveðin jafngildismörk). Ekki kemur allt fram í töflunni.

Tafla 3: Milliverkanir milli Sovaldi og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
ÖRVANDI LYF		
Módafiníl	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Samhliða lyfjagjöf Sovaldi með módafiníl er talin draga úr styrk sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Amíóðarón	Milliverkun ekki rannsökuð.	Notið aðeins ef enginn annar valkostur er fyrir hendi. Mælt er með nánú eftirliti ef lyfið er notað samhliða Sovaldi og öðru veirulyfi með beina verkun (sjá kafla 4.4 og 4.8).
SEGAVERNARLYF		
K-vítamínhemlar	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með INR-gildum fyrir alla K-vítamínhemla. Þetta er vegna breytinga á starfsemi lifrar meðan á meðferð með Sovaldi stendur.
KRAMPASTILLANDI LYF		
Karbamasepín Fenóbarbítal Fenýtoín	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Notkun Sovaldi með karbamasepíni, fenóbarbítali, fenýtóini, öflugum P-gp virkjum í þörmum, er frábending (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlotfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
Oxkarbasepín	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Samhliða lyfjagjöf Sovaldi með oxkarbasepíni er talin draga úr styrk sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).
LYF VIÐ MYKOBAKTERÍUM		
Rifampicín ^f (600 mg stakur skammtur)	Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C_{min} (NA)	Notkun Sovaldi með rifabútíni, öflugum P-gp virkja í þörmum, er frábending (sjá kafla 4.3).
Rifabútín Rifapentín	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Notkun Sovaldi með rifabútíni, öflugum P-gp virkja í þörmum, er frábending (sjá kafla 4.3). Samhliða lyfjagjöf Sovaldi með rifapentíni er talin draga úr styrk sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf.
JURTALYF		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Notkun Sovaldi með jóhannesarjurt, öflugum P-gp virkja í þörmum, er frábending (sjá kafla 4.3).
HCV ANDVEIRULYF: HCV PRÓTEASAHEMLAR		
Boceprevír (BOC) Telaprevír (TPV)	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↑ Sófosbúvír (TPV) ↔ Sófosbúvír (BOC) ↔ GS-331007 (TPV eða BOC)	Engar upplýsingar liggja fyrir um milliverkun varðandi samhliða lyfjagjöf Sovaldi með boceprevíri eða telaprevíri.
DEYFANDI VERKJALYF		
Metadon ^f (Metadon viðhaldsmeðferð [30 til 130 mg/daglega])	<i>R-metadon</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-meþadon</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>Sófosbúvír</i> ↓ C_{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C_{min} (NA) GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22) C_{min} (NA)	Engrar skammtaæðlögunar sófosbúvírs eða metadons er þörf þegar sófosbúvír og metadon eru notuð samhliða.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cíklósporín ^e (600 mg stakur skammtur)	<i>Cíklósporín</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA) <i>Sófosbúvír</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)	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða cíklósporíns er þörf þegar sófosbúvír og cíklósporín eru notuð samhliða.
Takrólímús ^e (5 mg stakur skammtur)	<i>Takrólímús</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA) <i>Sófosbúvír</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)	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða takrólímús er þörf þegar sófosbúvír og takrólímús eru notuð samhliða.
HIV ANDVEIRULYF: BAKRITAHEMLAR		
Efavírenz ^f (600 mg einu sinni á dag) ^d	<i>Efavírenz</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>Sófosbúvír</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)	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða efavírenz er þörf þegar sófosbúvír og efavírenz eru notuð samhliða.
Emtricitabín ^f (200 mg einu sinni á dag) ^d	<i>Emtricitabín</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>Sófosbúvír</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)	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða emtricitabíns er þörf þegar sófosbúvír og emtricitabín eru notuð samhliða.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlotfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, $C_{\max}$, $C_{\min}$ ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
Tenófóvír dísóproxíl fúmarat ^f (300 mg einu sinni á dag) ^d	<i>Tenófóvír</i> $\uparrow C_{\max}$ 1,25 (1,08; 1,45) $\leftrightarrow$ AUC 0,98 (0,91; 1,05) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,99 (0,91; 1,07) <i>Sófosbúvír</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,81 (0,60; 1,10) $\leftrightarrow$ AUC 0,94 (0,76; 1,16) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,77 (0,70; 0,84) $\leftrightarrow$ AUC 0,84 (0,76; 0,92) $C_{\min}$ (NA)	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf þegar sófosbúvír og tenófóvír dísóproxíl fúmarat eru notuð samhliða.
Rilpivirín ^f (25 mg einu sinni á dag)	<i>Rilpivirín</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,05 (0,97; 1,15) $\leftrightarrow$ AUC 1,06 (1,02; 1,09) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,99 (0,94; 1,04) <i>Sófosbúvír</i> $\uparrow C_{\max}$ 1,21 (0,90; 1,62) $\leftrightarrow$ AUC 1,09 (0,94; 1,27) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,06 (0,99; 1,14) $\leftrightarrow$ AUC 1,01 (0,97; 1,04) $C_{\min}$ (NA)	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða rilpiviríns er þörf þegar sófosbúvír og rilpivirín eru notuð samhliða.
HIV ANDVEIRULYF: HIV PRÓTEASAHEMLAR		
Darunavír örvað með ritonavír ^f (800/100 mg einu sinni á dag)	<i>Darunavír</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,97 (0,94; 1,01) $\leftrightarrow$ AUC 0,97 (0,94; 1,00) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,86 (0,78; 0,96) <i>Sófosbúvír</i> $\uparrow C_{\max}$ 1,45 (1,10; 1,92) $\uparrow$ AUC 1,34 (1,12; 1,59) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,97 (0,90; 1,05) $\leftrightarrow$ AUC 1,24 (1,18; 1,30) $C_{\min}$ (NA)	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða darunavírs (örvað með ritonavíri) er þörf þegar sófosbúvír og darunavír eru notuð samhliða.
HIV ANDVEIRULYF: INTEGRASAHEMLAR		
Raltegravír ^f (400 mg tvisvar á dag)	<i>Raltegravír</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,57 (0,44; 0,75) $\downarrow$ AUC 0,73 (0,59; 0,91) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,95 (0,81; 1,12) <i>Sófosbúvír</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,87 (0,71; 1,08) $\leftrightarrow$ AUC 0,95 (0,82; 1,09) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,09 (0,99; 1,20) $\leftrightarrow$ AUC 1,03 (0,97; 1,08) $C_{\min}$ (NA)	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða raltegravírs er þörf þegar sófosbúvír og raltegravír eru notuð samhliða.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Norgestimat/etinýl estradíól	<i>Norgestrómín</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA) <i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA) <i>Etinýl estradíól</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)	Engrar skammtaöðlögunar norgestimats/etinýl estradíóls er þörf þegar sófosbúvír og norgestimat/etinýl estradíól eru notuð samhliða.

NA = Liggur ekki fyrir/Á ekki við (not available, not applicable)

a. Meðalhluftall (90% CI) lyfjahvarfa lyfs sem gefið er samhliða, með/án sófosbúvírs og meðalhluftall sófosbúvírs og GS-331007 með/án lyfs sem gefið er samhliða. Engin áhrif = 1,00

b. Allar rannsóknir á milliverkunum sem framkvæmdar voru á heilbrigðum sjálfboðaliðum

c. Samanburður byggður á sögulegum samanburðarhóp

d. Gefið sem Atripla

e. Lífjafngildismörk 80%-125%

f. Jafngildismörk 70%-143%

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Þegar Sovaldi er notað ásamt ríðavírini eða peginterferóni alfa/ríðavírini þarf að gæta ýtrustu varúðar til þess að forðast þungun hjá kvenkyns sjúklingum og kvenkyns mökum karlkyns sjúklinga. Sýnt hefur verið fram á veruleg áhrif sem valda vansköpunum og/eða fósturdauða hjá öllum dýrategundum sem útsettar hafa verið fyrir ríðavírini (sjá kafla 4.4). Konur á barneignaraldri eða karlkyns makar þeirra verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í nokkurn tíma eftir að henni lýkur eins og ráðlagt er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríðavírinn. Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríðavírinn.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun sófosbúvírs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Engin áhrif á þroska fósturs hafa komið fram hjá rottum og kaninum við stærstu skammta sem prófaðir voru. Þó hefur ekki tekist að meta fyllilega útsetningarmörk sem fram komu með sófosbúvíri hjá rottum í hlutfalli við útsetningu af ráðlögðum klínískum skammti fyrir menn (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Sovaldi á meðgöngu.

Samt sem áður, ef ríðavírinn er gefið samhliða sófosbúvíri, gilda frábendingar varðandi notkun ríðavírins á meðgöngu (sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríðavírinn).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort sófosbúvír og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að umbrotsefni skiljast út í móðurmjól (sjá nánar kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Þess vegna ættu konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Sovaldi.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um menn hvað varðar áhrif Sovaldi á frjósemi. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sovaldi hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa þarf sjúklinga um að tilkynnt hefur verið um þreytu og athyglisröskun, sundl og þokusýn meðan á meðferð stóð með sófosbúvíri samhliða peginterferóni alfa og ríbavírini (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Meðan á meðferð stendur með sófosbúvíri samhliða ríbavírini eða peginterferóni alfa og ríbavírini, voru þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um í samræmi við áætlaðar öryggisupplýsingar varðandi meðferð með ríbavírini og peginterferóni alfa, án þess að vart yrði við aukna tíðni eða aukinn alvarleika áætlaðra aukaverkana.

Mat á aukaverkunum er byggt á uppsöfnuðum upplýsingum úr fimm 3. stigs klínískum rannsóknum (bæði með og án samanburðar).

Hlutfall sjúklinga sem hætti meðferð til frambúðar vegna aukaverkana var 1,4% hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu, 0,5% hjá einstaklingum sem fengu sófosbúvír + ríbavírinn í 12 vikur, 0% hjá einstaklingum sem fengu sófosbúvír + ríbavírinn í 16 vikur, 11,1% hjá einstaklingum sem fengu peginterferón alfa + ríbavírinn í 24 vikur og 2,4% hjá einstaklingum sem fengu sófosbúvír + peginterferón alfa + ríbavírinn í 12 vikur.

Tafla yfir aukaverkanir

Sovaldi hefur aðallega verið rannsakað ásamt ríbavírini, með eða án peginterferóns alfa. Í því samhengi hefur ekki hefur orðið vart við neinar aukaverkanir sem tengjast sérstaklega sófosbúvíri. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá einstaklingum sem fengu sófosbúvír og ríbavírinn eða sófosbúvír, ríbavírinn og peginterferón alfa voru þreyta, höfuðverkur, ógleði og svefnleysi.

Vart hefur orðið við eftirfarandi aukaverkanir með sófosbúvíri samhliða ríbavírini eða peginterferóni alfa og ríbavírini (Tafla 4). Aukaverkanirnar eru skráðar hér á eftir samkvæmt líffæraflokkun og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 4: Lyfjaaukaverkanir sem komið hafa fram með sófosbúvíri samhliða ríbavírini eða peginterferóni alfa og ríbavírini

Tíðni	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra:</i>		
Algengar	nefkoxsbólga	
<i>Blóð og eitlar:</i>		
Mjög algengar	lækkun blóðrauða	blóðleysi, daufkyrningafæð, fækkun eitilfrumna, fækkun blóðflagna
Algengar	blóðleysi	
<i>Efnaskipti og næring:</i>		
Mjög algengar		minnkuð matarlyst
Algengar		þyngdartap
<i>Gedræn vandamál:</i>		
Mjög algengar	svefnleysi	svefnleysi
Algengar	þunglyndi	þunglyndi, kvíði, óróleiki

Tíðni	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Taugakerfi:</i>		
Mjög algengar	höfuðverkur	sundl, höfuðverkur
Algengar	athyglisröskun	mígreni, minnisskerðing, athyglisröskun
<i>Augu:</i>		
Algengar		þokusýn
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>		
Mjög algengar		mæði, hósti
Algengar	mæði, áreynslumæði, hósti	áreynslumæði
<i>Meltingarfæri:</i>		
Mjög algengar	ógleði	niðurgangur, ógleði, uppköst
Algengar	óþægindi í kvið, hægðatregða, meltingarónot	hægðatregða, þurrkur í munni, vélindabakflæði
<i>Lifur og gall:</i>		
Mjög algengar	hækkun gallrauða í blóði	hækkun gallrauða í blóði
<i>Húð og undirhúð:</i>		
Mjög algengar		útbrot, kláði
Algengar	blettaskalli, húðþurrkur, kláði	blettaskalli, húðþurrkur
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>		
Mjög algengar		liðverkir, vöðvaverkir
Algengar	liðverkir, bakverkir, vöðvakippir, vöðvaverkir	bakverkir, vöðvakippir
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>		
Mjög algengar	þreyta, pírringur	hrollur, þreyta, influensulíkur sjúkdómur, pírringur, verkur, sótthiti
Algengar	sótthiti, þróttleysi	verkur fyrir brjósti, þróttleysi

a. SOF = sófosbúvír; b. RBV = ríbavírinn; c. PEG = peginterferón alfa.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Samhliða sýking HIV/HCV

Öryggisupplýsingar varðandi sófosbúvír og ríbavírinn hjá einstaklingum sem voru samhliða sýktir af HCV/HIV voru svipaðar og kom fram hjá sjúklingum sem aðeins voru sýktir af HCV og voru meðhöndlaðir með sófosbúvíri og ríbavírinni í 3. stigs klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar sem bíða eftir lifrarígræðslu

Öryggisupplýsingar varðandi sófosbúvír og ríbavírinn hjá einstaklingum sem voru sýktir af HCV fyrir lifrarígræðslu voru svipaðar og kom fram hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með sófosbúvíri og ríbavírinni í 3. stigs klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1).

Lifrarígræðsluþegar

Öryggisupplýsingar varðandi sófosbúvír og ríbavírinn hjá lifrarígræðsluþegum með langvinna lifrabólgu C voru svipaðar og kom fram hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með sófosbúvíri og ríbavírinni í 3. stigs klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Í rannsókn 0126 reyndist lækun blóðrauða við meðferð mjög algeng, en 32,5% (13/40 einstaklingar) sýndu lækun blóðrauða niður í < 10 g/dl og 1 af þeim sýndi einnig lækun niður í < 8,5 g/dl. Átta einstaklingar (20%) fengu epóetín og/eða blóðskortslyf. Hjá 5 einstaklingum (12,5%) var notkun rannsóknarlyfsins hætt, henni breytt eða hlé gert á henni vegna aukaverkana.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Takttruflanir

Tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír er notað í samsetningu með öðru veirulyfi með beina verkun (þ.m.t. daklatasvír, simeprevír og ledipasvír) og samhliða amíódaróni og/eða öðrum lyfjum sem minnka hjartsláttarhraða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Stærsti skráði skammtur af sófosbúvíri var stakur skammtur stærri en meðferðarskammtur af sófosbúvíri 1.200 mg, gefinn 59 heilbrigðum einstaklingum. Í þessari rannsókn varð ekki vart við nein óæskileg áhrif við þennan skammt og aukaverkanir voru af svipaðri tíðni og alvarleika og tilkynnt var um í meðferðarhópum sem fengu lyfleysu og sófosbúvír 400 mg. Áhrif af stærri skömmtum eru ekki þekkt.

Ekki er til neitt sérstakt mótefni gegn ofskömmtun Sovaldi. Ef ofskömmtun verður þarf að hafa eftirlit með sjúklingi hvað varðar merki um eitruverkanir. Meðferð vegna ofskömmtunar Sovaldi felst í almennum stuðningsaðgerðum svo sem eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklings. Með blóðskilun er hægt að fjarlægja megin umbrotsefnið GS-331007 á árangursríkan hátt (53% útdráttarhlutfall). Blóðskilun í 4 klst. fjarlægir u.þ.b. 18% af gefnum skammti.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Beinvirkt andveirulyf; ATC-flokkur: J05AX15

Verkunarháttur

Sófosbúvír er hemill hjá öllum arfgerðum hvað varðar HCV NS5B RNA-háða RNA fjölliðu, sem skiptir megin máli við veirufjölgun. Sófosbúvír er nukleótíðaförlyf sem umbrotnar í frumum og myndar svo lyfjafræðilega virkt úridínhlíðstæðuprífosfat (GS-461203), sem getur sameinast HCV RNA fyrir tilstilli NS5B fjölliðunnar og stöðvar keðjuna. Í lífefnafræðilegu prófi hamlaði GS-461203 fjölliðuvirkni raðbrigða NS5B af HCV arfgerð 1b, 2a, 3a og 4a, með 50% gildi hemlunarstyrks (IC_{50}) á bilinu 0,7 til 2,6 μM . GS-461203 (virkt umbrotsefni sófosbúvírs) virkar ekki sem hemill á DNA manna og RNA fjölliðu og er heldur ekki hemill fyrir RNA fjölliðu hvatbera.

Virkni gegn veirum

Í prófum á HCV afritum var hrifstyrkur (EC_{50}) sófosbúvírs gegn afritum í fullri lengd af arfgerð 1a, 1b, 2a, 3a og 4a sem nam 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 og 0,04 μM , í þessari röð, og EC_{50} sófosbúvírs gegn blendningsafritum 1b sem fólu í sér NS5B af arfgerð 2b, 5a eða 6a var sem nam 0,014 til 0,015 μM . Meðal $\pm$ SD EC_{50} sófosbúvírs gegn blendningsafritum sem fólu í sér NS5B raðir úr klínískum stofnum var $0,068 \pm 0,024 \mu M$ hvað varðar arfgerð 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu M$ hvað varðar arfgerð 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu M$ hvað varðar arfgerð 2 ($n = 15$) og $0,085 \pm 0,034 \mu M$ hvað varðar arfgerð 3a ($n = 106$). Í þessum prófum var virkni sófosbúvírs gegn sjaldgæfari arfgerðum 4, 5 og 6 *in vitro* svipuð og sú sem fram kom hvað varðar arfgerðir 1, 2 og 3.

40% sermi manna hafði engin áhrif á virkni sófosbúvírs gegn HCV.

Ónæmi

Við frumuræktun

HCV afrit með minnkað næmi gagnvart sófosbúvíri hafa verið valin í frumuræktun fyrir margar arfgerðir, svo sem 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Minnkað næmi fyrir sófosbúvíri var sett í samhengi við megin NS5B skiptihvarfið S282T hjá öllum arfgerðum afrita sem rannsakaðar voru. Stökkbreytingar S282T skiptihvarfsins með endurröðun í afritum á 8 arfgerðum dró 2 til 18-falt úr næmi fyrir sófosbúvíri og dró úr veirufjölgun sem nam 89% til 99% samanborið við samsvarandi villigerð. Í lífefnafræðiprófum sýndi raðbrigða NS5B fjölliða úr arfgerðum 1b, 2a, 3a og 4a sem tjáðu S282T skiptihvarf fram á minnkað næmi gagnvart GS-461203 samanborið við samsvarandi villigerðir.

Í klínískum rannsóknum

Í safngreiningu á 991 einstaklingi sem fékk sófosbúvír í 3. stigs rannsóknum gátu 226 einstaklingar tekið þátt í greiningu á ónæmi vegna veirubrests eða vegna þess að notkun rannsóknarlyfsins var hætt snemma og þar sem þeir voru með HCV RNA > 1.000 a.e./ml. NS5B raðir eftir grunnviðmið lágu

fyrir hjá 225 af einstaklingunum 226 með upplýsingar um djúpa raðgreiningu (viðmiðunargildi mælingar var 1%) hjá 221 af þessum einstaklingum. Skiptihvarf S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri greindist ekki hjá neinum af þessum einstaklingum við djúpa raðgreiningu eða þýðisraðgreiningu. Skiptihvarfið S282T í NS5B greindist hjá einum einstaklingi sem fékk Sovaldi einlyfjameðferð í 2. stigs rannsókn. Sá einstaklingur var með < 1% HCV S282T við grunnviðmið og myndaði S282T (> 99%) 4 vikum eftir meðferð sem olli 13,5-faldri breytingu á EC₅₀ sófosbúvírs og dró úr veirufjölgun. S282T skiptihvarfið umbreyttist í villigerð á næstu 8 vikum og var ekki lengur greinanlegt með djúpri raðgreiningu 12 vikum eftir meðferð.

Tvö NS5B skiptihvörf, L159F og V321A, voru greind í bakslagssýnum eftir meðferð hjá mörgum einstaklingum sem voru sýktir af HCV af arfgerð 3 í 3. stigs klínískum rannsóknum. Engin breyting kom fram á svipgerðarnæmi gagnvart sófosbúvíri eða ríbavírini í einangrum úr einstaklingum með þessi skiptihvörf. Auk þess greindust S282R og L320F skiptihvörf með djúpri raðgreiningu hjá einstaklingi á meðferð fyrir ígræðslu sem sýndi hlutasvörun. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Áhrif fjölbrigðni HCV við grunnviðmið á meðferðarárangri

NS5B raðir við grunnviðmið voru fengnar hjá 1.292 einstaklingum úr 3. stigs rannsóknum með þýðisraðgreiningum og S282T skiptihvarfið greindist ekki hjá neinum einstaklingi þar sem röð lá fyrir við grunnviðmið. Í greiningu á áhrifum fjölbrigðni við grunnviðmið á meðferðarárangri varð ekki vart við neina tölfraðilega marktæka tengingu á milli þess að HCV NS5B afbrigði væri til staðar við grunnviðmið og meðferðarárangur.

Víxlónæmi

HCV afrit sem tjáðu skiptihvarf S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri voru fullkomlega næmar fyrir öðrum flokkum lyfja gegn HCV. Sófosbúvír viðhélt virkni gegn NS5B skiptihvörfunum L159F og L320F sem tengjast ónæmi fyrir öðrum núkleósíðahemlum. Sófosbúvír var fyllilega virkt gegn skiptihvörfum sem tengdust ónæmi fyrir öðrum beinvirkun andveirulyfjum með annara verkunarhætti, svo sem NS5B sem ekki eru núkleósíðahemlar, NS3 próteasahemlar og NS5A hemlar.

Verkun og öryggi

Verkun sófosbúvírs var metin í fimm 3. stigs rannsóknum hjá alls 1.568 einstaklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerðum 1 til 6. Ein rannsókn var framkvæmd á einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð og voru með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1, 4, 5 eða 6, samhliða peginterferóni alfa 2a og ríbavírini, en hinar rannsóknirnar fjórar voru framkvæmdar á einstaklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 2 eða 3, samhliða ríbavírini, og þar af var ein framkvæmd á einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð, ein á einstaklingum sem ekki þöldu interferón, voru ekki tækir í meðferð eða vildu ekki taka þátt, ein á einstaklingum sem áður höfðu fengið meðferð með interferóni og ein á öllum einstaklingum óháð fyrri meðferðarsögu eða hæfni til að fá meðferð með interferóni. Sjúklingarnir í þessum rannsóknum voru með tempraðan lifrarsjúkdóm, þ.m.t. skorpulífur. Sófosbúvír var gefið í 400 mg skömmtum einu sinni á dag. Skammturinn af ríbavírini var byggður á þyngd, 1.000-1.200 mg á dag í tveimur aðskildum skömmtum og skammturinn af peginterferóni alfa 2a, þar sem það átti við, var 180 µg á viku. Lengd meðferðar var fyrirfram ákveðin í hverri rannsókn og tók ekki mið af HCV RNA gildum sjúklinga (algrím (*algorithm*) sem stjórnað af skorti á svörun).

HCV RNA gildi í blóðvökva voru mæld í klínískum rannsóknum þar sem stuðst var við COBAS TaqMan HCV próf (útgáfu 2.0), til notkunar ásamt High Pure System. Prófið hafði lægri magn-greiningarmörkin (LLOQ, *lower limit of quantification*) 25 a.e./ml. Varanleg veirusvörun (SVR, *sustained virologic response*) var megin endapunkturinn við að ákvarða lækningarhlutfall HCV í öllum rannsóknum og var skilgreind sem HCV RNA innan við LLOQ 12 vikum eftir að meðferð lauk (SVR12).

Klínískar rannsóknir á einstaklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1, 4, 5 og 6

Einstaklingar sem hafa ekki fengið meðferð - NEUTRINO (rannsókn 110)

NEUTRINO var opin einarma rannsókn þar sem metin var 12 vikna meðferð með sófosbúvíri samhliða peginterferóni alfa 2a og ríbavírini hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 4, 5 eða 6.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga ($n = 327$) var 54 ár (á bilinu: 19 til 70); 64% einstaklinga voru karlkyns; 79% voru hvítir; 17% voru svartir; 14% af spænskum uppruna; meðal líkamsþyngdarstuðull var 29 kg/m^2 (á bilinu: 18 til 56 kg/m^2); 78% voru með HCV RNA grunnviðmið yfir $6 \log_{10}$ a.e./ml; 17% voru með skorpulífur; 89% voru með HCV arfgerð 1 og 11% voru með HCV arfgerð 4, 5 eða 6. Tafla 5 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins sem fékk sófosbúvír + peginterferón alfa + ríbavírinn.

Tafla 5: Svörunartíðni í rannsókninni NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 vikur (n = 327)
Heildar SVR12	91% (296/327)
Árangur einstaklinga án SVR12	
Veirufræðilegur meðferðarrestur	0/327
Bakslag ^a	9% (28/326)
Annað ^b	1% (3/327)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi einstaklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér einstaklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

Svörunartíðni fyrir valda undirhópa kemur fram í töflu 6.

Tafla 6: SVR12 tíðni fyrir valda undirhópa í NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 vikur (n = 327)
Arfgerð	
Arfgerð 1	90% (262/292)
Arfgerð 4, 5 eða 6	97% (34/35)
Skorpulífur	
Nei	93% (253/273)
Já	80% (43/54)
Kynþáttur	
Svartir	87% (47/54)
Aðrir en svartir	91% (249/273)

SVR12 tíðni var álíka há hjá sjúklingum með IL28B C/C genasamsætu [94/95 (99%)] aðrar genasamsætur en C/C (C/T eða T/T) [202/232 (87%)] við grunnviðmið.

27/28 sjúklingar með HCV af arfgerð 4 náðu SVR12. Einn einstaklingur með arfgerð 5 og allir 6 einstaklingar með HCV-sýkingu af arfgerð 6 í þessari rannsókn náðu SVR12.

Klínískar rannsóknir á einstaklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 2 og 3

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð - FISSION (rannsókn 1231)

FISSION var slembiröðuð, opin rannsókn með virkum samanburði þar sem metin var 12 vikna meðferð með sófosbúvíri og ríbavírini samanborið við 24 vikna meðferð með peginterferóni alfa 2a og ríbavírini hjá einstaklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 2 eða 3 sem höfðu ekki fengið meðferð. Þeir skammtar af ríbavírini sem notaðir voru í sófosbúvír + ríbavírinn og peginterferón alfa 2a + ríbavírinn örmunum voru byggðir á þyngd, 1.000-1.200 mg/dag og 800 mg/dag burtséð frá þyngd, í þessari röð. Einstaklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og lagskipt eftir skorpulífur (með vs. án), HCV arfgerð (2 vs. 3) og HCV RNA gildi við grunnviðmið ($< 6 \log_{10}$ a.e./ml miðað við $\geq 6 \log_{10}$ a.e./ml). Einstaklingar með arfgerð 2 eða 3 voru teknir í rannsóknina í hlutfallinu u.þ.b. 1:3.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga ($n = 499$) var 50 ára (á bilinu: 19 til 77); 66% einstaklinga voru karlkyns; 87% voru hvítir; 3% voru svartir; 14% af spænskum uppruna; meðal líkamsþyngdarstuðull var 28 kg/m^2 (á bilinu: 17 til 52 kg/m^2); 57% voru með gildi HCV RNA grunnviðmiðs yfir $6 \log_{10} \text{ a.e./ml}$; 20% voru með skorpulífur; 72% voru með HCV arfgerð 3. Tafla 7 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins með sófosbúvíri + ríbavírini og peginterferóni alfa + ríbavírini.

Tafla 7: Svörunartíðni í rannsókninni FISSION

	SOF+RBV 12 vikur ($n = 256$)^a	PEG+RBV 24 vikur ($n = 243$)
Heildar SVR12	67% (171/256)	67% (162/243)
Arfgerð 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Arfgerð 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Árangur einstaklinga án SVR12		
Veirufræðilegur meðferðarrestur	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Bakslag ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Annað ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Verkunargreiningin felur í sér 3 einstaklinga með HCV-sýkingu af raðbrigða arfgerð 2/1.

b. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi einstaklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

c. Annað felur í sér einstaklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

Munurinn á heildartíðni SVR12 á milli meðferðarhópanna sem fengu annars vegar sófosbúvír + ríbavírinn og hins vegar peginterferón alfa + ríbavírinn var 0,3% (95% öryggismörk: -7,5% til 8,0%) og rannsóknin stóðst fyrir fram ákveðið viðmið um tölfraðilegt jafngildi.

Svörunartíðni einstaklinga með skorpulífur við grunnviðmið kemur fram í töflu 8 eftir HCV arfgerð.

Tafla 8: SVR12 tíðni eftir skorpulífur og arfgerð í rannsókninni FISSION

	Arfgerð 2		Arfgerð 3	
	SOF+RBV 12 vikur ($n = 73$)^a	PEG+RBV 24 vikur ($n = 67$)	SOF+RBV 12 vikur ($n = 183$)	PEG+RBV 24 vikur ($n = 176$)
Skorpulífur				
Nei	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Já	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. Verkunargreiningin felur í sér 3 einstaklinga með HCV-sýkingu af raðbrigða arfgerð 2/1

Fullorðnir einstaklingar sem ekki þola interferón, eru ekki tækir í meðferð eða ekki viljugir til þátttöku - POSITRON (rannsókn 107)

POSITRON var slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu þar sem metin var 12 vikna meðferð með sófosbúvíri og ríbavírini ($n = 207$) samanborið við lyfleysu ($n = 71$) hjá einstaklingum sem ekki þola interferón, eru ekki tækir í meðferð eða ekki viljugir til þátttöku. Einstaklingum var slembiraðað í hlutfallinu 3:1 og lagskipt eftir skorpulífur (með vs. án).

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga ($n = 278$) var 54 ár (á bilinu: 21 til 75); 54% einstaklinga voru karlkyns; 91% voru hvítir; 5% voru svartir; 11% af spænskum uppruna; meðal líkamsþyngdarstuðull var 28 kg/m^2 (á bilinu: 18 til 53 kg/m^2); 70% voru með gildi HCV RNA grunnviðmiðs yfir $6 \log_{10} \text{ a.e./ml}$; 16% voru með skorpulífur; 49% voru með HCV arfgerð 3. Hlutfall einstaklinga sem ekki þoldu interferón, voru ekki tækir í meðferð eða ekki viljugir til þátttöku var 9%, 44% og 47%, í þessari röð. Flestir einstaklingar höfðu ekki fengið neina meðferð við HCV áður (81,3%). Tafla 9 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins með sófosbúvíri + ríbavírini og lyfleysu.

Tafla 9: Svörunartíðni í rannsókninni POSITRON

	SOF+RBV 12 vikur (n = 207)	Placebo 12 vikur (n = 71)
Heildar SVR12	78% (161/207)	0/71
Arfgerð 2	93% (101/109)	0/34
Arfgerð 3	61% (60/98)	0/37
Árangur einstaklinga án SVR 12		
Veirufræðilegur meðferðarrestur	0/207	97% (69/71)
Bakslag ^a	20% (42/205)	0/0
Annað ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi einstaklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér einstaklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

Hlutfall SVR12 í meðferðarhópnum sem fékk sófosbúvír + ríbavírinn hafði tölfræðilega þýðingu þegar samanburður var gerður við lyfleysu ($p < 0,001$).

Tafla 10 sýnir greiningu á undirhópum eftir arfgerð og flokkun með tilliti til skorpulifrar og ástæðu fyrir að ekki var hægt að beita interferón meðferð.

Tafla 10: SVR12 tíðni fyrir valda undirhópa eftir arfgerð í POSITRON

	SOF+RBV 12 vikur	
	Arfgerð 2 (n = 109)	Arfgerð 3 (n = 98)
Skorpulifur		
Nei	92% (85/92)	68% (57/84)
Já	94% (16/17)	21% (3/14)
Ástæða fyrir að ekki var hægt að beita interferón meðferð		
Ekki tækir í meðferð	88% (36/41)	70% (33/47)
Með óþol	100% (9/9)	50% (4/8)
Ekki viljugir	95% (56/59)	53% (23/43)

Fullorðnir einstaklingar sem þegar hafa verið meðhöndlaðir - FUSION (rannsókn 108)

FUSION var slembiröðuð, tvíblind rannsókn þar sem metin var 12 eða 16 vikna meðferð með sófosbúvíri og ríbavírini hjá sjúklingum sem ekki náðu SVR með fyrri meðferð sem fól í sér interferón (bakslag og skortur á svörun). Einstaklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og lagskipt eftir skorpulifur (með vs. án) og HCV arfgerð (2 vs. 3).

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga ($n = 201$) var 56 ár (á bilinu: 24 til 70); 70% einstaklinga voru karlkyns; 87% voru hvítir; 3% voru svartir; 9% af spænskum uppruna; meðal líkamsþyngdarstuðull var 29 kg/m^2 (á bilinu: 19 til 44 kg/m^2); 73% voru með gildi HCV RNA grunnviðmiðs yfir $6 \log_{10} \text{ a.e./ml}$; 34% voru með skorpulifur; 63% voru með HCV arfgerð 3; 75% höfðu áður fengið bakslag. Tafla 11 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins með sófosbúvíri + ríbavírini í 12 vikur og 16 vikur.

Tafla 11: Svörunartíðni í rannsókninni FUSION

	SOF+RBV 12 vikur (n = 103)^a	SOF+RBV 16 vikur (n = 98)^a
Heildar SVR12	50% (51/103)	71% (70/98)
Arfgerð 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Arfgerð 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Árangur einstaklinga án SVR12		
Veirufræðilegur meðferðarrestur	0/103	0/98
Bakslag ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Annað ^c	3% (3/103)	0/98

a. Verkunargreiningin felur í sér 6 einstaklinga með HCV-sýkingu af raðbrigða arfgerð 2/1.

b. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi einstaklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

c. Annað felur í sér einstaklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

Tafla 12 sýnir greiningu á undirhópum eftir arfgerð með tilliti til skorpulífur og svörun við fyrri meðferð við HCV.

Tafla 12: SVR12 tíðni fyrir valda undirhópa eftir arfgerð í rannsókninni FUSION

	Arfgerð 2		Arfgerð 3	
	SOF+RBV 12 vikur (n = 39)	SOF+RBV 16 vikur (n = 35)	SOF+RBV 12 vikur (n = 64)	SOF+RBV 16 vikur (n = 63)
Skorpulífur				
Nei	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Já	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Svörun við fyrri meðferð við HCV				
Bakslag	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Skortur á svörun	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð og sem þegar hafa verið meðhöndlaðir - VALENCE (rannsókn 133)

VALENCE var 3. stigs rannsókn til að meta sófosbúvír ásamt ríbavírini byggt á þyngd við meðferð HCV-sýkingar af arfgerð 2 eða 3 hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð sem ekki náðu SVR með fyrri meðferð sem byggir á interferóni, þar með taldir einstaklingar með tempraða skorpulífur. Rannsóknin var hönnuð sem beinn samanburður á sófosbúvíri og ríbavírini vs. lyfleysu í 12 vikur. Byggt á frumupplýsingum úr rannsókninni var hún hins vegar afblinduð og allir einstaklingar með HCV af arfgerð 2 héldu áfram að fá sófosbúvír og ríbavírinn í 12 vikur, á meðan meðferð einstaklinga með HCV af arfgerð 3 var framlengd í 24 vikur. Ellefu einstaklingar með HCV af arfgerð 3 höfðu þegar lokið meðferð með sófosbúvíri og ríbavírini í 12 vikur þegar breytingin fór fram.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (n = 419) var 51 ár (á bilinu: 19 til 74); 60% einstaklinga voru karlkyns; líkamsþyngdarstuðull var 25 kg/m² (á bilinu: 17 til 44 kg/m²); HCV RNA grunnviðmið var 6,4 log₁₀ a.e./ml; 21% voru með skorpulífur; 78% voru með HCV arfgerð 3; 65% höfðu áður fengið bakslag. Tafla 13 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins með sófosbúvíri + ríbavírini í 12 vikur og 24 vikur.

Taflan sýnir ekki einstaklinga sem fengu lyfleysu þar sem þeir náðu ekki SVR12.

Tafla 13: Svörunartíðni í rannsókninni VALENCE

	Arfgerð 2 SOF+RBV 12 vikur (n = 73)	Arfgerð 3 SOF+RBV 12 vikur (n = 11)	Arfgerð 3 SOF+RBV 24 vikur (n = 250)
Heildar SVR12	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Árangur einstaklinga án SVR12			
Veirufraðilegur meðferðarrestur	0% (0/73)	0% (0/11)	0.4% (1/250)
Bakslag ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Annað ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi einstaklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér einstaklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufraðilegan meðferðarrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

Tafla 14 sýnir greiningu á undirhópum eftir arfgerð með tilliti til skorpulifur og útsetningu fyrir HCV meðferð.

Tafla 14: SVR12 tíðni fyrir valda undirhópa eftir arfgerð í rannsókninni VALENCE

	Arfgerð 2 SOF+RBV 12 vikur (n = 73)	Arfgerð 3 SOF+RBV 24 vikur (n = 250)
Ekki fengið meðferð áður	97% (31/32)	93% (98/105)
Án skorpulifrar	97% (29/30)	93% (86/92)
Með skorpulifur	100% (2/2)	92% (12/13)
Fengið meðferð áður	90% (37/41)	77% (112/145)
Án skorpulifrar	91% (30/33)	85% (85/100)
Með skorpulifur	88% (7/8)	60% (27/45)

Samsvörun SVR12 við SVR24

Samsvörun milli SVR12 og SVR24 (SVR 24 vikum eftir lok meðferðar) í kjölfar meðferðar með sófosbúvíri samhliða ríbavírini eða ríbavírini og pegýleruðu interferóni sýnir jákvætt forspárgildi sem nemur 99% og neikvætt forspárgildi sem nemur 99%.

Verkun og öryggi hjá sérstökum sjúklingahópum

Sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HCV/HIV - PHOTON-1 (rannsókn 123)

Sófosbúvír var rannsakað í opinni klínískri rannsókn þar sem metin voru öryggi og verkun 12 eða 24 vikna meðferðar með sófosbúvíri og ríbavírini hjá einstaklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1, 2 eða 3 og samhliða HIV-1 sýkingu. Einstaklingar af arfgerð 2 og 3 höfðu annaðhvort fengið meðferð áður eða ekki, en einstaklingar af arfgerð 1 höfðu ekki áður fengið meðferð. Meðferð stóð í 12 vikur hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður með HCV-sýkingu af arfgerð 2 eða 3, og í 24 vikur hjá einstaklingum sem höfðu fengið meðferð áður með HCV-sýkingu af arfgerð 3 og einnig hjá einstaklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1. Einstaklingarnir fengu 400 mg sófosbúvír og ríbavírinn byggt á þyngd (1.000 mg hjá einstaklingum sem vógu < 75 kg og 1.200 mg hjá einstaklingum sem vógu ≥ 75 kg). Einstaklingarnir voru ýmist ekki í meðferð gegn retróveirum og með CD4+ frumutalningu > 500 frumur/mm³ eða þeir voru með veirufraðilega bælt HIV-1 og CD4+ frumutalningu > 200 frumur/mm³. 95% sjúklinga fengu andréttróveirumeðferð þegar þeir hófu þátttöku. Bráðabirgðagögn um SVR12 liggja fyrir um 210 einstaklinga.

Tafla 15 sýnir svörunartíðni eftir arfgerð og útsetningu fyrir HCV meðferð.

Tafla 15: Svörunartíðni í rannsókninni PHOTON-1

	Arfgerð 2/3, ekki fengið meðferð áður SOF+RBV 12 vikur (n = 68)	Arfgerð 2/3, fengið meðferð áður SOF+RBV 24 vikur (n = 28)	Arfgerð 1, ekki fengið meðferð áður SOF+RBV 24 vikur (n = 114)
Heildar SVR12	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Árangur einstaklinga án SVR12			
Veirufræðilegur meðferðarrestur	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Bakslag ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Annað ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi einstaklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað felur í sér einstaklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

Tafla 16 sýnir greiningu á undirhópum eftir arfgerð með tilliti til skorpulífur.

Tafla 16: SVR12 tíðni fyrir valda undirhópa eftir arfgerð í rannsókninni PHOTON-1

	HCV arfgerð 2		HCV arfgerð 3	
	SOF+RBV 12 vikur TN (n = 26)	SOF+RBV 24 vikur TE (n = 15)	SOF+RBV 12 vikur TN (n = 42)	SOF+RBV 24 vikur TE (n = 13)
Heildarsvörun	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Án skorpulífrar	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Með skorpulífur	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

TN = ekki fengið meðferð áður (*treatment-naïve*); TE = fengið meðferð áður (*treatment-experienced*).

Sjúklingar sem bíða eftir lifrarígræðslu- Rannsókn 2025

Sófosbúvír var rannsakað hjá HCV sýktum einstaklingum áður en þeir gengust undir lifrarígræðslu í opinni klínískri rannsókn þar sem metin voru öryggi og verkun sófosbúvírs og ríbavírins sem gefið var fyrir ígræðslu til þess að koma í veg fyrir endursýkingu HCV eftir ígræðslu. Megin endapunktur rannsóknarinnar var veirusvörun eftir ígræðslu (pTVR, HCV RNA < LLOQ 12 vikum eftir ígræðslu). Burt séð frá arfgerð fengu HCV sýktir einstaklingar, með lifrarfrumukrabbamein (HCC) sem stent MILAN viðmiðið, 400 mg sófosbúvír og 1.000-1.200 mg ríbavírinn daglega í að hámarki 24 vikur, sem síðan var breytt í 48 vikur, eða fram að lifrarígræðslu, eftir því hvað átti sér fyrst stað.

Bráðbirgðagreining var framkvæmd á 61 einstaklingi sem fékk sófosbúvír og ríbavírinn; meirihluti einstaklinga var með HCV arfgerð 1, 44 einstaklingar voru með CPT af flokki A og 17 einstaklingar voru með CPT af flokki B. Af þessum 61 einstaklingi gengust 44 einstaklingar undir lifrarígræðslu eftir allt að 48 vikna meðferð með sófosbúvíri og ríbavírinni; 41 var með HCV RNA < LLOQ þegar ígræðslan fór fram. Veirufræðileg svörunartíðni fyrstu 41 einstaklinganna sem fengu ígræðslu með HCV RNA < LLOQ kemur fram í töflu 17. Lengd veirubælingar áður en ígræðslan fór fram var sá þáttur sem hafði mest forspárgildi varðandi pTVR hjá þeim sem voru með HCV RNA < LLOQ þegar ígræðslan fór fram.

Tafla 17: Veirusvörun eftir ígræðslu hjá sjúklingum með HCV RNA < LLOQ þegar ígræðslan fór fram

	Vika 12 eftir ígræðslu (pTVR) ^b
Veirusvörun hjá tækum einstaklingum ^a	23/37 (62%)

a. Tækir einstaklingar eru skilgreindir sem þeir sem hafa náð tilteknum tímamarki þegar bráðbirgðagreiningin á sér stað.

b. pTVR: veirusvörun eftir ígræðslu (HCV RNA < LLOQ 12 vikum eftir aðgerð).

Hjá sjúklingum sem hættu meðferð eftir 24 vikur, samkvæmt meðferðaráætlun, var tíðni bakslags 11/15.

Lifrarígræðsluþegar - Rannsókn 0126

Sófosbúvír var rannsakað í opinni klínískri rannsókn þar sem metin voru öryggi og verkun 24 vikna meðferðar með sófosbúvíri og ribavírini hjá lifrarígræðsluþegum með langvinna lifrabólgu C. Tækir sjúklingar voru ≥ 18 ára og höfðu gengist undir lifrarígræðslu 6 til 150 mánuðum fyrir skimun. Einstaklingarnir voru með HCV RNA $\geq 10^4$ a.e./ml við skimun og skráðir með staðfesta langvinna HCV sýkingu fyrir ígræðslu. Upphafsskammtur ribavírins var 400 mg og var gefinn í skiptum daglegum skammti. Ef einstaklingar viðhéldu blóðrauðagildum ≥ 12 g/dl var skammtur ribavírins hækkaður í vikum 2, 4 og á allt að 4 vikna fresti þar til viðeigandi skammti var náð byggt á þyngd (1.000 mg daglega hjá einstaklingum sem voru < 75 kg, 1.200 mg daglega hjá einstaklingum sem voru ≥ 75 kg). Miðgildi ribavírins skammts var 600 mg-800 mg daglega á vikum 4-24.

Fjörtíu einstaklingar (33 með HCV sýkingu af arfgerð 1, 6 með HCV sýkingu af arfgerð 3 og 1 með HCV sýkingu af arfgerð 4) tóku þátt, en hjá 35 þeirra hafði orðið meðferðarrestur eftir meðferð með interferóni og 16 þeirra voru með skorpulifur. 28 af 40 (70%) einstaklingum náðu SVR12: 22/33 (73%) með HCV sýkingu af arfgerð 1, 6/6 (100%) með HCV sýkingu af arfgerð 3 og 0/1 (0%) með HCV sýkingu af arfgerð 4. Allir einstaklingar sem náðu SVR12 náðu SVR24 og SVR48.

Yfirlit yfir árangur eftir meðferðaráætlun og meðferðarlengd, samanburður þvert á rannsóknir
Eftirfarandi töflur (Tafla 18 til Tafla 21) sýna gögn úr 2. og 3. stigs rannsóknum sem skipta máli við skömmun til að auðvelda læknum ákvörðun bestu meðferðaráætlunar fyrir einstaka sjúklinga.

Tafla 18: Meðferðarárangur eftir meðferðaráætlun og meðferðarlengd, samanburður þvert á rannsóknir á HCV-sýkingu af arfgerð 1

Sjúklingahópur (Rannsóknarnúmer/heiti)	Meðferðaráætlun/lengd	Undirhópur	SVR12 tíðni % (n/N)
Ekki fengið meðferð áður ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	90% (262/292)
		Arfgerð 1a	92% (206/225)
		Arfgerð 1b	83% (55/66)
		Án skorpulifrar	93% (253/273)
		Með skorpulifur	80% (43/54)
Ekki fengið meðferð áður og með HIV smit (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun	76% (87/114)
		Arfgerð 1a	82% (74/90)
		Arfgerð 1b	54% (13/24)
		Án skorpulifrar	77% (84/109)
		Með skorpulifur	60% (3/5)
Ekki fengið meðferð áður (QUANTUM ^b og 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun ^c	65% (104/159)
		Arfgerð 1a ^c	69% (84/121)
		Arfgerð 1b ^c	53% (20/38)
		Án skorpulifrar ^c	68% (100/148)
		Með skorpulifur ^c	36% (4/11)

n = fjöldi einstaklinga með SVR12 svörun; N = heildarfjöldi einstaklinga í hverjum hópi.

a. Engar upplýsingar liggja fyrir um áður meðhöndlaða sjúklinga með HCV-sýkingu af arfgerð 1 sem fá samsetta lyfjagjöf með sófosbúvíri, peginterferóni alfa og ribavírini. Hafa skal í huga að veita þessum sjúklingum meðferð og hugsanlega lengja meðferðartímann með sófosbúvíri, peginterferóni alfa og ribavírini umfram 12 vikur og í allt að 24 vikur; einkum hjá þeim undirhópum sem eru með einn eða fleiri þætti sem tengjast sögulega minni svörunartíðni við meðferðum sem byggja á interferóni (fyrrir meðferðarrestur við meðferð með peginterferón alfa og ribavírini, langt gengna bandvefsmyndun / skorpulifur, hátt veirumagn við grunnviðmið, eru svartir, hafa veiru af arfgerð IL28B non CC).

b. Um er að ræða könnunar- eða 2. stigs rannsóknir. Túlka skal niðurstöður með varúð þar sem fjöldi einstaklinga er lítill og val sjúklinga getur haft áhrif á SVR tíðni.

c. Samanteknar upplýsingar úr báðum rannsóknum.

Tafla 19: Meðferðarárangur eftir meðferðaráætlun og meðferðarlengd, samanburður þvert á rannsóknir á HCV-sýkingu af arfgerð 2

Sjúklingahópur (Rannsóknarnúmer/heiti)	Meðferðaráætlun/lengd	Undirhópur	SVR12 tíðni % (n/N)
Ekki fengið meðferð áður (FISSION)	SOF+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	95% (69/73)
		Án skorpulifrar	97% (59/61)
		Með skorpulifur	83% (10/12)
Þöddu ekki interferón, voru ekki tækir í meðferð eða vildu ekki taka þátt (POSITRON)	SOF+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	93% (101/109)
		Án skorpulifrar	92% (85/92)
		Með skorpulifur	94% (16/17)
Fengið meðferð áður (FUSION)	SOF+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	82% (32/39)
		Án skorpulifrar	90% (26/29)
		Með skorpulifur	60% (6/10)
Ekki fengið meðferð áður (VALENCE)	SOF+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	97% (31/32)
		Án skorpulifrar	97% (29/30)
		Með skorpulifur	100% (2/2)
Fengið meðferð áður (VALENCE)	SOF+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	90% (37/41)
		Án skorpulifrar	91% (30/33)
		Með skorpulifur	88% (7/8)
Fengið meðferð áður (FUSION)	SOF+RBV 16 vikur	Heildarsvörun	89% (31/35)
		Án skorpulifrar	92% (24/26)
		Með skorpulifur	78% (7/9)
Ekki fengið meðferð áður með HIV smit (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	88% (23/26)
		Án skorpulifrar	88% (22/25)
		Með skorpulifur	100% (1/1)
Fengið meðferð áður með HIV smit (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun ^a	93% (14/15)
		Án skorpulifrar ^a	92% (12/13)
		Með skorpulifur ^a	100% (2/2)
Ekki fengið meðferð áður (ELECTRON ^b og PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun ^c	96% (25/26)
Fengið meðferð áður (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	96% (22/23)
		Án skorpulifrar	100% (9/9)
		Með skorpulifur	93% (13/14)

n = fjöldi einstaklinga með SVR12 svörun; N = heildarfjöldi einstaklinga í hverjum hópi.

a. Þetta eru bráðabirgðagögn.

b. Um er að ræða könnunar- eða 2. stigs rannsóknir. Túlka skal niðurstöður með varúð þar sem fjöldi einstaklinga er lítill og val sjúklinga getur haft áhrif á SVR tíðni. Í ELECTRON rannsókninni (N = 11), var lengd meðferðar með peginterferóni alfa á bilinu 4-12 vikur samhliða meðferð með sófosbúvíri + ribavírini.

c. Enginn sjúklingur í þessum tveimur rannsóknum var með skorpulifur.

Tafla 20: Meðferðarárangur eftir meðferðaráætlun og meðferðarlengd, samanburður þvert á rannsóknir á HCV-sýkingu af arfgerð 3

Sjúklingahópur (Rannsóknarnúmer/heiti)	Meðferðaráætlun/lengd	Undirhópur	SVR12 tíðni % (n/N)
Ekki fengið meðferð áður (FISSION)	SOF+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	56% (102/183)
		Án skorpulifrar	61% (89/145)
		Með skorpulifur	34% (13/38)
Þöddu ekki interferón, voru ekki tækir í meðferð eða vildu ekki taka þátt (POSITRON)	SOF+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	61% (60/98)
		Án skorpulifrar	68% (57/84)
		Með skorpulifur	21% (3/14)
Fengið meðferð áður (FUSION)	SOF+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	30% (19/64)
		Án skorpulifrar	37% (14/38)
		Með skorpulifur	19% (5/26)
Fengið meðferð áður (FUSION)	SOF+RBV 16 vikur	Heildarsvörun	62% (39/63)
		Án skorpulifrar	63% (25/40)
		Með skorpulifur	61% (14/23)

Sjúklingahópur (Rannsóknarnúmer/heiti)	Meðferðaráætlun/lengd	Undirhópur	SVR12 tíðni % (n/N)
Ekki fengið meðferð áður (VALENCE)	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun	93% (98/105)
		Án skorpulifrar	94% (86/92)
		Með skorpulifur	92% (12/13)
Fengið meðferð áður (VALENCE)	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun	77% (112/145)
		Án skorpulifrar	85% (85/100)
		Með skorpulifur	60% (27/45)
Ekki fengið meðferð áður með HIV-sýkingu (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	67% (28/42)
		Án skorpulifrar	67% (24/36)
		Með skorpulifur	67% (4/6)
Fengið meðferð áður með HIV-sýkingu (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun	92% (12/13)
		Án skorpulifrar	100% (8/8)
		Með skorpulifur	80% (4/5)
Ekki fengið meðferð áður (ELECTRON ^b og PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun ^c	97% (38/39)
Fengið meðferð áður (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	83% (20/24)
		Án skorpulifrar	83% (10/12)
		Með skorpulifur	83% (10/12)

n = fjöldi einstaklinga með SVR12 svörun; N = heildarfjöldi einstaklinga í hverjum hópi.

a. Þetta eru bráðabirgðagögn.

b. Um er að ræða könnunar- eða 2. fasa rannsóknir. Túlka skal niðurstöður með varúð þar sem fjöldi einstaklinga er lítill og val sjúklinga getur haft áhrif á SVR tíðni. Í ELECTRON rannsókninni (N = 11), var lengd meðferðar með peginterferóni alfa á bilinu 4-12 vikur samhliða meðferð með sófosbúvíri + ribavírini.

c. Enginn sjúklingur í þessum tveimur rannsóknum var með skorpulifur.

Tafla 21: Meðferðarárangur eftir meðferðaráætlun og meðferðarlengd, samanburður þvert á rannsókni á HCV-sýkingu af arfgerð 4, 5 og 6

Sjúklingahópur (Rannsóknarnúmer/heiti)	Meðferðaráætlun/lengd	Undirhópur	SVR12 tíðni % (n/N)
Ekki fengið meðferð áður (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	97% (34/35)
		Án skorpulifur	100% (33/33)
		Með skorpulifur	50% (1/2)

n = fjöldi einstaklinga með SVR12 svörun; N = heildarfjöldi einstaklinga í hverjum hópi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á sófosbúvír hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð langvinnrar lifrabólgu C (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Sófosbúvír er núkleótíðaförlyf sem umbrottnar verulega. Virka umbrotsefnið myndast í lifrarfrumum og kemur ekki fram í blóðvökva. Megin (> 90%) umbrotsefnið, GS-331007, er óvirkt. Það myndast með ferlum sem eru raðbundnir og hliðstæðir við myndun virka umbrotsefnisins.

Frásög

Lyfjahlvörf sófosbúvírs og megin umbrotsefnisins GS-331007 voru metin hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og hjá einstaklingum með langvinna lifrabólgu C. Í kjölfar inntöku frásogaðist sófosbúvír hratt og hámarks plasmabéttni kom fram ~0,5-2 klst. eftir skömmtun, burtséð frá skammtastærð. Hámarks plasmabéttni GS-331007 kom fram 2 til 4 klst. eftir skömmtun. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá einstaklingum með HCV-sýkingu af arfgerðum 1 til 6 (n = 986), reyndist AUC₀₋₂₄ við stöðugt ástand fyrir sófosbúvír og GS-331007 vera 1.010 ng•klst./ml og 7,200 ng•klst./ml, í þessari röð. Í samanburði við heilbrigða einstaklinga (n = 284), reyndist AUC₀₋₂₄ fyrir sófosbúvír og GS-331007 vera 57% hærra og 39% lægra, í þessari röð hjá HCV sýktum sjúklingum.

Áhrif matar

Samanborið við töku á fastandi maga hægði lyfjagjöf staks skammts af sófosbúvíri með staðlaðri fituríkri máltíð á frásogshraða sófosbúvírs. Vægi frásogs sófosbúvírs jókst u.þ.b. 1,8-falt og hafði lítil áhrif á hámarksstyrk. Útsetning fyrir GS-331007 varð ekki fyrir breytingum við það að fituríkrar máltíðar væri neytt.

Dreifing

Sófosbúvír er hvorki hvarfefni fyrir flutningsefni fyrir upptöku í lifur (*hepatic uptake transporters*), fjölpeptíð flutningsefni fyrir anjónir (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP) af gerð 1B1 eða 1B3 né flutningsefni fyrir lífrænar katjónir (*organic cation transporter*, OCT) af gerð 1. Þótt GS-331007 verði fyrir virkri pípluseytingu er það ekki hvarfefni fyrir flutningsefni nýrna, þar með talið flutningsefni fyrir lífrænar anjónir (*organic anion transporter*, OAT) af gerð 1 eða 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP eða MATE1. Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hemlar lyfjaflutningsefnanna P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og OCT1. GS-331007 er ekki hemill OAT1, OCT2 og MATE1.

Sófosbúvír binst prótínum manna í blóðvökva sem nemur u.þ.b. 85% (upplýsingar *ex vivo*) og bindingin er óháð lyfjastyrk sem er yfir bilinu 1 µg/ml til 20 µg/ml. Prótínbinding GS-331007 var í lágmarki í blóðvökva manna. Í kjölfar staks 400 mg skammts af [¹⁴C]-sófosbúvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall ¹⁴C-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva u.þ.b. 0,7.

Umbrot

Sófosbúvír umbrotnar verulega í lifur og myndar lyfjafræðilega virkt nukleósíðahliðstæðuþrífosfat GS-461203. Virkjunarleið umbrota felur í sér raðvatnsrof karboxýester hlutans sem hvatast fyrir tilstilli katepsíns A (CatA) úr mönnum eða karboxýlesterasa 1 (CES1) og klofnun fosfóramídats fyrir tilstilli histidíntriad nukleótíðbindipróteins 1 (HINT1) og síðan fyrir tilstilli fosfórunar af völdum tillífunarleiðar pýrimídín nukleótíða. Affosfórun veldur myndun nukleósíðaumbrotsefnisins GS-331007 sem ekki getur endurfosfórást á viðunandi hátt og skortir verkun gegn HCV *in vitro*. Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hvarfefni eða hemlar UGT1A1 eða CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 ensíma.

Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [¹⁴C]-sófosbúvíri, reyndust sófosbúvír og GS-331007 vera u.þ.b. 4% og > 90% af almennri útsetningu fyrir lyfjatengdu efni (samanlögð AUC gildi sófosbúvírs og umbrotsefna þess löguð að mólþyngd), í þessari röð.

Brotthvarf

Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [¹⁴C]-sófosbúvíri, endurheimtist að meðaltali meira en 92% af skammtinum í heild, eða u.þ.b. 80%, 14% og 2,5% í þvagi, hægðum og útöndun, í þessari röð. Meirihluti þess skammts sófosbúvírs sem kom fram í þvagi var GS-331007 (78%) en 3,5% voru endurheimt sem sófosbúvír. Þessar upplýsingar gefa til kynna að úthreinsun um nýru sé megin brotthvarfsleið GS-331007 þar sem stór hluti verður fyrir virkri seytingu. Meðal helmingunartími sófosbúvírs og GS-331007 var 0,4 og 27 klst. í þessari röð.

Línulegt/ólínulegt samband

Línulegt samband sófosbúvírs skammtsins og megin umbrotsefnis þess, GS-331007, var metið hjá heilbrigðum einstaklingum á fastandi maga. AUC gildi sófosbúvírs og GS-331007 eru nánast í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 200 mg til 400 mg.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn og kynþáttur

Ekki hefur komið fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum vegna kyns eða kynþáttar hvað varðar sófosbúvír og GS-331007.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá HCV sýktum einstaklingum sýndi að á aldursbilinu (19 til 75 ára) sem skoðað var, hafði aldur ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007. Klínískar rannsóknir á sófosbúvíri fóru fram á 65 einstaklingum sem voru 65 ára og eldri. Svörunar-

hlutfallið sem fram kom hjá einstaklingum eldri en 65 ára var svipað og hjá yngri einstaklingum í öllum meðferðarhópum.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð hjá HCV neikvæðum einstaklingum með vægt ($eGFR \geq 50$ og < 80 ml/mín./ $1,73m^2$), í meðallagi alvarlega ($eGFR \geq 30$ og < 50 ml/mín./ $1,73m^2$), alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($eGFR < 30$ ml/mín./ $1,73m^2$) og einstaklingum með lokastigs nýrnabilun (ESRD) sem krefst blóðskilunar í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri. Samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi ($eGFR > 80$ ml/mín./ $1,73m^2$), voru AUC_{0-inf} gildi fyrir sófosbúvír 61%, 107% og 171% hærri við vægt, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, en AUC_{0-inf} gildi fyrir GS-331007 voru 55%, 88% og 451% hærri, í þessari röð. Hjá sjúklingum með lokastigs nýrnabilun (ESRD), samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, reyndust AUC_{0-inf} gildi fyrir sófosbúvír vera 28% hærri þegar sófosbúvír var skammtað 1 klst. fyrir blóðskilun samanborið við 60% hærri þegar sófosbúvír var skammtað 1 klst. eftir blóðskilun. Ekki var hægt að ákvarða með vissu AUC_{0-inf} fyrir GS-331007 hjá sjúklingum með lokastig nýrnabilunar (ESRD). Þó benda gögnin til að minnsta kosti 10-falt og 20-falt meiri útsetningu fyrir GS-331007 hjá einstaklingum með lokastig nýrnabilunar (ESRD) samanborið við eðlilega einstaklinga þegar Sovaldi var skammtað 1 klst. fyrir eða 1 klst. eftir blóðskilun, í þessari röð.

Blóðskilun getur fjarlægt megin umbrotsefnið GS-331007 á árangursríkan hátt (53% útdráttarhlutfall). Blóðskilun í 4 klst. fjarlægir u.þ.b. 18% af gefnum skammti. Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta fyrir sjúklinga með vægt eða í meðallagi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Öryggi Sovaldi hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða lokastigs nýrnabilun (ESRD) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð í kjölfar 7 daga skömmtunar 400 mg sófosbúvírs hjá HCV sýktum einstaklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrastarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrastarfsemi, voru AUC_{0-24} gildi fyrir sófosbúvír 126% og 143% hærri við meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrastarfsemi, en AUC_{0-24} gildi fyrir GS-331007 voru 18% og 9% hærri, í þessari röð. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum einstaklingum sýndu að skorpulífur hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007. Ekki er mælt með neinni aðlögun skammta af sófosbúvíri fyrir sjúklinga með vægt, í meðallagi alvarlega and alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Börn

Lyfjahlvörf sófosbúvírs og GS-331007 hafa ekki verið staðfest hjá börnum (sjá kafla 4.2).

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Verkun, með tilliti til hraðrar veirusvörunar, hefur tengst útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007. Samt hefur hvorugt þessara efna reynst vera almennir staðgengilsvísar hvað varðar verkun (SVR12) við meðferðarskammta sem nema 400 mg.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturveikunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum, ollu stórir skammtar af 1:1 fjöhlhverfublöndu aukaveikunum á lifur (hundar) og hjarta (rottur) og aukaveikunum í þörmum (hundar). Ekki var hægt að greina útsetningu fyrir sófosbúvíri í rannsóknum á nagdýrum, líklega vegna mikillar esteravirkni; hins vegar var útsetning fyrir megin umbrotsefninu GS-331007 við skammta sem ollu aukaveikunum 29 sinnum (rottur) og 123 sinnum (hundar) meiri en klíníska útsetning við 400 mg af sófosbúvíri. Ekkert kom fram varðandi lifur eða hjarta í rannsóknum á langvinnnum eiturveikunum við útsetningu sem var 9 sinnum (rottur) og 27 sinnum (hundar) meiri en klínísk útsetning.

Sófosbúvír olli ekki eiturveikunum á erfðaeefni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eitilfrumur úr útlægu blóði og við *in vivo* prófanir á smjákjörnum úr músum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum gáfu ekki til kynna nein krabbameinsvaldandi áhrif sófosbúvírs þegar það er gefið í skömmtum allt að 600 mg/kg/dag hjá músum og 750 mg/kg/dag hjá rottum. Útsetning fyrir GS-331007 í þessum rannsóknum var allt að 30 sinnum (mýs) og 15 sinnum (rottur) meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri.

Sófosbúvír hafði engin áhrif á lífvænleika fóstura eða fósturvísa eða á frjósemi hjá rottum og reyndist ekki hafa vanskapandi áhrif í rannsóknum á þroska hjá rottum og kaninum. Ekki var tilkynnt um neinar aukaverkanir á hegðun, æxlun eða þroska hjá afkvæmum rotta. Í rannsóknum á kaninum var útsetningin fyrir sófosbúvíri 9 sinnum sú útsetning sem búist var við. Í rannsóknum á rottum var ekki unnt að ákvarða útsetningu fyrir sófosbúvíri en útsetningarmörk byggð á megin umbrotsefni hjá mönnum voru 8 til 28 sinnum meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri.

Afleitt efni sófosbúvírs fluttist í gegnum legköku hjá þunguðum rottum og yfir í mjólk hjá mjólkandi rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól (E421)

Örkristallaður sellúlósi (E460(i))

Króskarmellósanatríum

Vatnsfrí silíkonkvoða (E551)

Magnesiumsterat (E470b)

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól (E1203)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 3350 (E1521)

Talkúm (E553b)

Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Sovaldi töflur fást í (HDPE) glösum úr þéttu pólýetýleni með pólýprópýlen barnaöryggisloki sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur með þurrkefni úr kísilhlaupi og pólýesterspíral.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar: ytri öskjur með 1 glasi með 28 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur með 84 (3 glös með 28) filmuhúðuðum töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16 janúar 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að leggja mat á endurkomu lifrarfrumukrabbameins sem tengist Sovaldi verður markaðsleyfishafinn að gera og senda inn niðurstöður framsýnnar öryggisrannsóknar með gögnum úr þýði (cohort) sem inniheldur vel skilgreindan hóp sjúklinga, á grunni samþykkrar rannsóknaráætlunar. Leggja skal fram lokaniðurstöður rannsóknarinnar fyrir:	annan ársfjórðung 2021

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN GLASS OG ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Sovaldi 400 mg filmuhúðaðar töflur
sófosbúvír

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af sófosbúvíri.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur.
84 (3 glös með 28) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/894/001 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/894/002 84 (3 glös með 28) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sovaldi [Aðeins ytri umbúðir]

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Sovaldi 400 mg filmuhúðaðar töflur sófosbúvír

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Sovaldi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sovaldi
3. Hvernig nota á Sovaldi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sovaldi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sovaldi og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Sovaldi er sófosbúvír sem er gefið til þess að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólguveiru C hjá fullorðnum einstaklingum 18 ára og eldri.

Lifrabólga C er veirusýking í lifur. Þetta lyf virkar með því að draga úr magni lifrabólguveiru C í líkamanum og getur fjarlægt veiruna úr blóðinu með tímanum.

Sovaldi er ávallt tekið með öðrum lyfjum. Það virkar ekki eitt og sér. Algengt er að það sé notað með öðru hvoru eftirfarandi:

- ríbavírini eða
- peginterferóni alfa og ríbavírini

Mjög mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðla með hinum lyfjunum sem þú munt taka með því. Ef spurningar vakna um lyfin skal spyrja lækinn eða lyfjafræðing.

2. Áður en byrjað er að nota Sovaldi

Ekki má nota Sovaldi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sófosbúvíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).

→Ef þetta á við um þig skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

- **Ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:**
 - **Rifampicín og rifabútín** (sýklalyf notuð við meðferð sýkinga, m.a. berklum).
 - **Jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum* – jurtalyf notað við þunglyndi).
 - **Karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín** (lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Sovaldi er ávallt tekið með öðrum lyfjum (sjá kafla 1 hér fyrir ofan). Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þetta lyf er notað ef þú:

- Tekur, eða hefur tekið á síðustu mánuðum, lyfið amíóðarón til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt (læknirinn gæti íhugað aðrar meðferðir ef þú hefur tekið þetta lyf)
- Ert með aðra lifrarkvilla en lifrabólgu C, t.d. ef þú bíður eftir lifrarígræðslu
- Ert með, eða hefur verið með, lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem læknirinn kann að vilja fylgjast nánar með þér
- Ert með nýrnakvilla. Ræddu við læknum eða lyfjafræðing ef þú ert með nýrnakvilla eða ert í nýrnaskilun þar sem áhrif Sovaldi á sjúklinga með alvarlega nýrnakvilla hafa ekki verið fyllilega prófuð.

Segðu læknum strax frá því ef þú tekur lyf við hjartakvillum og færð einhver eftirfarandi einkenna meðan á meðferð stendur:

- mæði, eða versnun á mæði sem þegar er til staðar
- sundl
- hjartsláttarónot
- yfirlið

Blóðrannsóknir

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsókn fyrir, við og eftir meðferð með Sovaldi. Þetta er til þess að gera læknum kleift:

- að ákveða hvaða annað lyf þú skulir taka með Sovaldi og hve lengi;-
- að staðfesta að meðferðin hafi virkað og að þú sért laus við lifrabólguveiru C.

Börn og unglingar

Ekki gefa þetta lyf börnum og unglingum yngri en 18 ára. Notkun Sovaldi hjá börnum og unglingum hefur enn ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Sovaldi

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Warfarín og önnur skyld lyf, sem kallast K-vítamínhemlar og eru notuð til blóðþynningar. Verið getur að læknirinn þurfi að taka blóðprufur oftast til að fylgjast með blóðstorkugildum.

Einkum skal ekki taka Sovaldi ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:

- Oxkarbasepín (lyf notað til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog).
- Módafíníl (lyf notað til að meðhöndla einstaklinga með drómasýki til að hjálpa þeim að halda sér vakandi).

Þetta er vegna þess að þau skerða virkni Sovaldi.

Látið læknum vita ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- Amíóðarón, notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt.

Ef þú ert ekki viss skaltu tala við læknum eða lyfjafræðing.

Meðganga og getnaðarvarnir

Forðast verður þungun vegna notkunar Sovaldi ásamt ríbavírini. Ríbavírinn getur haft mjög skaðleg áhrif á ófætt barn. Þess vegna verður þú og maki þinn að gera sérstakar varúðarráðstafanir við ástundun kynlífs ef hætta er á að þú verðir þunguð.

- Sovaldi er oft notað ásamt ríbavírini. Ríbavírinn getur skaðað ófætt barn þitt. Því er afar mikilvægt að þú (eða maki þinn) **verðir ekki þunguð** meðan á meðferðinni stendur.
- Þú eða maki þinn verðið að nota virka getnaðarvörn **meðan á meðferð stendur og eftir það**. Mjög mikilvægt er að lesa mjög vandlega kaflann „Meðganga“ í fylgiseðlinum með ríbavírini. Spurðu lækinn um getnaðarvörn sem hentar þér.
- Ef þú eða maki þinn verður þunguð meðan á meðferð stendur með Sovaldi eða á næstu mánuðum á eftir verður að hafa tafarlaust samband við lækinn.

Brjóstagjöf

Þú skalt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur með Sovaldi. Ekki er þekkt hvort sófosbúvír, virka innihaldsefnið í Sovaldi, berst í brjóstamjólki hjá mönnum.

Akstur og notkun véla

Þegar Sovaldi er tekið ásamt öðrum lyfjum við meðferð sýkingar af völdum lifrabólgu C, hafa sjúklingar tilkynnt um þreytu, sundl, þokusýn og skerta athygli. Ef þú finnur fyrir slíkum aukaverkunum skaltu ekki aka eða nota tæki eða vélar.

3. Hvernig nota á Sovaldi

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður skammtur er **ein tafla einu sinni á dag** með mat. Lækinn mun segja þér hve lengi þú átt að nota Sovaldi.

Gleypa skal töfluna í heilu lagi. Ekki tryggja, mylja eða brjóta töfluna vegna þess að hún er mjög beisk á bragðið. Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú átt erfitt með að gleypa töflur.

Sovaldi skal ávallt taka samhliða öðrum lyfjum til notkunar gegn lifrabólgu C.

Ef þú hefur uppsölur (kastar upp) **innan við 2 klst.** eftir töku Sovaldi skaltu taka aðra töflu. Ef þú kastar upp **meira en 2 klst.** eftir töku þess þarftu ekki að taka aðra töflu fyrr en komið er að næstu reglulegu töflutöku.

Ef tekinn er stærri skammtur Sovaldi en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart meira en ráðlagðan skammt skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn eða næstu bráðavakt til þess að fá ráðleggingar. Hafðu töfluglasið með þér svo auðvelt sé að lýsa því hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Sovaldi

Mikilvægt er að gleyma ekki lyfjaskammti.

Ef þú gleymir skammti:

- **og það uppgötvast innan 18 klst.** eftir þann tíma þegar þú tekur venjulega Sovaldi, verður að taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Síðan skal taka næsta skammt á þínum venjulega tíma.
- **og það uppgötvast 18 klst. eða síðar** eftir þann tíma þegar þú tekur venjulega Sovaldi, skal bíða og taka næsta skammt á sama tíma og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt (tveir skammtar með stuttu millibili).

Ekki má hætta að taka Sovaldi

Ekki má hætta að taka lyfið nema lækinn gefi fyrirmæli um slíkt. Mjög mikilvægt er að klára alla meðferðina til þess að lyfin fái sem besta möguleika á því að virka og meðhöndla sýkinguna af völdum lifrabólguveiru C.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar Sovaldi er tekið samhliða öðru lyfi til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólguveiru C (þ.m.t. daklatahvír, símeprhvír og ledipashvír) og amíóðaróni (lyfi sem notað er við hjartakvillum), gæti ein eða fleiri af eftirtöldum aukaverkunum komið fram:

- hægur eða óreglulegur hjartsláttur, eða hjartsláttartruflanir
- mæði, eða versnun á mæði sem þegar er til staðar

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef einhverjar ofangreindra aukaverkana koma fram meðan á meðferð stendur.

Þegar þú tekur Sovaldi með ríbavírini eða bæði peginterferóni alfa og ríbavírini getur verið að þú fáiir eina eða fleiri af aukaverkunum hér á eftir:

Mjög algengar aukaverkanir

(kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hiti, hrollur, flensulík einkenni
- niðurgangur, flökurleiki (ógleði), uppköst
- svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- þreyta og þirringur
- höfuðverkur
- útbrot, húðkláði
- lystarleysi
- sundl
- vöðvaþrautir og verkir, liðverkir
- mæði, hósti

Blóðrannsóknir kunna einnig að sýna:

- lækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi); einkennin kunna að fela í sér þreytu, höfuðverkur, mæði við áreynslu
- lækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð); einkennin kunna að fela í sér tíðari sýkingar en venjulega svo sem hita og hroll eða hálsbólgu og sár í munni
- fækkun blóðflagna
- breytingar í lifur (sem koma fram í hækkun efnis í blóðinu sem nefnist gallrauði)

Algengar aukaverkanir

(kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- breytingar á skapi, þunglyndi, kvíði og óróleiki
- þokusýn
- alvarlegir höfuðverkir (mígreni), minnistap, skortur á einbeitingu
- þyngdartap
- mæði við áreynslu
- ónot í maga, hægðatregða, þurrkur í munni, meltingartruflun, bakflæði
- hárlos og þynning hárs
- húðþurrkur
- bakverkir, vöðvakippir

- verkur fyrir brjósti, slappleiki
- kvef (nefkoksþólga)

→Ef einhverjar aukaverkanir verða alvarlegar skal gera læknum viðvart.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Sovaldi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir {EXP}. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sovaldi inniheldur

- **Virka innihaldsefnið er** sófosbúvír. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af sófosbúvíri.
- **Önnur innihaldsefni**
Töflukjarni:
 Mannitól, örkrystallaður sellúlósi, króskarmellósanatríum, vatnsfrítt silíkonkvoða, magnesíumsterat.

Filmuhúð:
 Pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð, makrógól 3350, talkúm, gult járnnoxíð.

Lýsing á útliti Sovaldi og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru gular, hylkisлага töflur, ígreypar á annarri hliðinni með „GSI“ og „7977“ á hinni.

Hvert glas inniheldur þurrkefni úr kísilhlaupi sem geyma þarf í glasinu til þess að vernda töflurnar. Þurrkefni úr kísilhlaupi er í sérstökum skammtapoka eða hylki og það má ekki gleypa.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar: ytri öskjur með 1 glasi með 28 filmuhúðuðum töflum og 84 (3 glös með 28) filmuhúðuðum töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences International Ltd.
 Cambridge
 CB21 6GT
 Bretland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.