

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Sovaldi 400 mg filmuhúðaðar töflur

Sovaldi 200 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Sovaldi 400 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af sófosbúvíri.

Sovaldi 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af sófosbúvíri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Sovaldi 400 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, hylkislaga, filmuhúðuð tafla af stærðinni um það bil 20 mm x 9 mm, ígreipt á annarri hliðinni með „GSI“ og „7977“ á hinni.

Sovaldi 200 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla af stærðinni um það bil 15 mm x 8 mm, ígreipt á annarri hliðinni með „GSI“ og „200“ á hinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Sovaldi er ætlað til notkunar ásamt öðrum lyfjum til meðferðar gegn langvinnri lifrabólgu C (CHC) hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 3 ára og eldri (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 af Sovaldi fyrir fullorðna er ein 400 mg tafla, til inntöku, einu sinni á dag með mat (sjá kafla 5.2).

Ráðlagður skammtur af Sovaldi fyrir börn 3 ára og eldri er byggður á þyngd (eins og lýst er í töflu 2). Taka skal Sovaldi með mat (sjá kafla 5.2).

Sovaldi kynni til inntöku er tiltækt fyrir meðferð á langvinnri HCV-sýkingu hjá börnum 3 ára og eldri sem eiga í erfiðleikum með að gleypa filmuhúðaðar töflur. Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Sovaldi 150 mg eða 200 mg kynni.

Sovaldi skal nota samhliða öðrum lyfjum. Ekki er mælt með einlyfjameðferð með Sovaldi (sjá kafla 5.1). Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem notuð eru samhliða Sovaldi. 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 hjá fullorðnum og börnum sem fá samsetta meðferð með Sovaldi**

Sjúklingahópar*	Meðferð	Lengd
Fullorðnir sjúklingar með arfgerð 1, 4, 5 eða 6 CHC	Sovaldi + ríbavírín <sup>c</sup> + peginterferón alfa	12 vikur <sup>a, b</sup>
	Sovaldi + ríbavírín <sup>c</sup>	24 vikur
	Aðeins til notkunar fyrir sjúklinga sem voru ekki tækir í meðferð með eða þöldu ekki peginterferón alfa (sjá kafla 4.4)	
Fullorðnir og börn 3 ára og eldri með CHC af arfgerð 2	Sovaldi <sup>d</sup> + ríbavírín <sup>c, e</sup>	12 vikur <sup>b</sup>
Fullorðnir sjúklingar með CHC af arfgerð 3	Sovaldi + ríbavírín <sup>c</sup> + peginterferón alfa	12 vikur <sup>b</sup>
	Sovaldi + ríbavírín <sup>c</sup>	24 vikur
Börn 3 ára og eldri með arfgerð 3 CHC	Sovaldi <sup>d</sup> + ríbavírín <sup>c</sup>	24 vikur
Fullorðnir sjúklingar með CHC sem bíða eftir lifrarígræðslu	Sovaldi + ríbavírín <sup>c</sup>	Fram að lifrarígræðslu <sup>f</sup>

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

- Engar upplýsingar liggja fyrir um áður meðhöndlaða sjúklinga með HCV-sýkingu af arfgerð 1 sem fá samsetta lyfjagjöf með Sovaldi, ríbavíríni og peginterferóni alfa (sjá kafla 4.4).
- 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, vegna fenginnar reynslu, tengjast 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 ríbavíríni).
- Fullorðnir: ríbavírín byggt á þyngd (< 75 kg = 1.000 mg og ≥ 75 kg = 1.200 mg) og gefið til inntöku skipt í tvo aðskilda skammta með mat.
- Sjá Töflu 2 fyrir ráðlagða skammta af Sovaldi byggt á þyngd fyrir börn 3 ára og eldri.
- Sjá Töflu 3 fyrir ráðlagða skammta af ríbavíríni byggt á þyngd fyrir börn 3 ára og eldri.
- Sjá Sérstakir sjúklingahópar – Sjúklingar sem bíða eftir lifrarígræðslu, hér á eftir.

**Tafla 2: Skömmtun fyrir börn 3 ára og eldri fyrir notkun Sovaldi taflna\***

Líkamsþyngd (kg)	Skömmtun fyrir Sovaldi töflur	Sófosbúvir daglegur skammtur
≥35	ein 400 mg tafla einu sinni á dag eða tvær 200 mg töflur einu sinni á dag	400 mg/dag
17 til <35	ein 200 mg tafla einu sinni á dag	200 mg/dag

\* Sovaldi er einnig fánlegt sem kynni til notkunar fyrir börn með CHC á aldrinum 3 ára og eldri (sjá kafla 5.1). Sjúklingum sem vega <17 kg er ekki ráðlagt að taka töflur. Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Sovaldi 150 mg og 200 mg kynni.

Fyrir börn 3 ára og eldri er mælt með eftirfarandi skömmtum af ríbavíríni þar sem ríbavíríni er skipt í tvo skammta daglega og gefið með mat:

**Tafla 3: Leiðbeiningar um skömmtum á ríbavírini þegar það er gefið HCV-smituðum börnum 3 ára og eldri, með Sovaldi**

Líkamsþyngd kg	Ríbavírinn - dagskammtur*
<47	15 mg/kg/dag
47-49	600 mg/dag
50-65	800 mg/dag
66-80	1000 mg/dag
>81	1200 mg/dag

\* Dagskammtur ríbavírins byggist á líkamsþyngd og er gefinn til inntöku með mat skipt í tvo skammta sem er dreift yfir daginn.

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

#### *Breyting skammta hjá fullorðnum*

Ekki er mælt með minnkun skammta af Sovaldi.

Ef sófosbúvír er notað samhliða peginterferóni alfa og sjúklingur er með alvarlegar aukaverkanir sem hugsanlega tengjast lyfinu, 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 alvarlega aukaverkun sem hugsanlega tengist ríbavírini skal breyta skammtinum af ríbavírini eða hætta tökum, ef við á, þar til aukaverkunin hjaðnar eða verður vægari. Tafla 4 veitir leiðbeiningar um breytingar á skömmtum og hvernig hætta skuli töku byggt á blóðrauðastyrk og ástandi hjarta sjúklings.

**Tafla 4: Leiðbeiningar á breytingum skammta af ríbavírini við samhliða lyfjagjöf með Sovaldi hjá fullorðnum**

Rannsóknargildi	Minnið 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).

#### *Breytingar á skömmtum fyrir börn 3 ára og eldri*

Ekki er mælt með minnkun skammta af Sovaldi.

Ef sjúklingur er með alvarlega aukaverkun sem tengist hugsanlega ríbavírini skal breyta skammtinum af ríbavírini eða hætta tökum, ef við á, þar til aukaverkunin hjaðnar eða verður vægari. Sjá upplýsingar um ávísun ríbavírins til leiðbeiningar um hvernig má breyta skammti eða hætta tökum.

#### *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).

#### *Uppköst og skammtar sem hafa gleymst*

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

Ef skammtur gleymist og munað er eftir honum innan 18 klst. frá því taka átti skammtinn skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka skammtinn eins fljótt og hægt er og svo 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.

### 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.

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og lokastigs nýrnabilun (ESRD, end stage renal disease) sem krefst blóðskilunar. Nota má Sovaldi hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af Sovaldi hjá sjúklingum með væga, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (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 lifrarígræðslu*

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

#### *Fullorðnir lifrarígræðsluþegar*

Mælt er með að gefa Sovaldi samhliða ribavírini í 24 vikur hjá lifrarígræðsluþegum. Fyrir fullorðna er mælt með upphafsskammti ribavírins sem nemur 400 mg, gefnum til inntöku skipt í tvo aðskilda skammta með mat. Ef upphafsskammtur ribavírins 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 ribavírins þolist ekki vel skal minnka skammtinn samkvæmt klínískum ábendingum byggt á blóðrauðagildum (sjá kafla 5.1).

#### *Börn <3 ára*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Sovaldi hjá börnum á aldrinum < 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efnið eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Lyf sem eru öflugir P-glýkóprótein (P-gp) virkjar í þörmum (karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín og jóhannesarjurt). 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

Lífshættuleg tilvik um alvarlegan hægtaktur og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvir meðferðaráætlanir eru notaðar í samsetningu með amíódaróni. Hægtaktur hefur yfirleitt komið fram innan nokkurra klukkustunda eða daga en í sumum tilvikum hefur hann komið fram seinna og þá oftast innan 2 vikna eftir að meðferð við lifrabólgu er hafin.

Amíódarón skal aðeins nota hjá sjúklingum sem fá Sovaldi þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða ef frábending er fyrir notkun þeirra.

Sé samhliða notkun amíódaróns talin nauðsynleg, er mælt með því að sjúklingar séu lagðir inn og haft sé eftirlit með hjartastarfseminni fyrstu 48 klst. samhliða notkunar og að síðan fari fram daglegt eftirlit með hjartslætti á göngudeild eða sjálfseftirlit daglega a.m.k. fyrstu 2 meðferðarvikurnar.

Vegna langs helmingunartíma amíódaróns skal einnig hafa eftirlit með hjartastarfsemi eins og lýst er hér fyrir ofan hjá sjúklingum sem hafa hætt að nota amíódarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun Sovaldi.

Vara skal alla sjúklinga sem nota eða hafa nýlega notað amíódarón við einkennum hægtakts og gáttasleglarofs og ráðleggja þeim að leita læknaaðstoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

##### 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.

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

Sovaldi hefur ekki verið rannsakað í 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 4, 5 og 6 sem hafa fengið meðferð áður. 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 byggt 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. módafíníl, oxkarbasepín og rifapentín) kunna að draga úr plasmabéttni sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi. Samhliða gjöf slíkra lyfja með Sovaldi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

## Notkun hjá sjúklingum með sykursýki

Eftir að meðferð með veirulyfi með beina verkun við lifrabólguveiru C er hafin geta sjúklingar með sykursýki fundið fyrir bættri blóðsykurstjórn, sem hugsanlega getur leitt til blóðsykurslækkunar með einkennum. Fylgjast skal náið með glúkósagildum hjá sjúklingum með sykursýki þegar þeir hefja meðferð með veirulyfi með beina verkun, einkum fyrstu 3 mánuðina og breyta lyfjameðferð þeirra við sykursýki þegar það er nauðsynlegt. Upplýsa skal lækinn, sem hefur umsjá með sykursýkismeðferð sjúklingsins, þegar meðferð með veirulyfi með beina verkun er hafin.

## Skert nýrnastarfsemi

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar. Nota má Sovaldi hjá þessum sjúklingum án skammtaáðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2). 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).

## Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Sófosbúvír er nukleótíðaforylf. 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 nukleótíðkínösum, 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 (karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín og jóhannesarjurt) kunna að draga verulega úr plasmabéttni sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi og því er frábending fyrir notkun þeirra með Sovaldi (sjá kafla 4.3). Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar í þörmum (t.d. módafiníl, oxkarbasepín og rifapentín) 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 náðið eftirlit með INR (international normalised ratio) gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Sovaldi stendur.

#### Áhrif meðferðar með veirulyfjum með beina verkun (DAA) á lyf sem umbrotna í lifur

Breytingar á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur kann að hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna í lifur (t.d. ónæmisbælandi lyfja eins og calcineurin hemla), sem tengist úthreinsun lifrabólguveira C (HCV).

#### Aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir hvað varðar Sovaldi og lyf sem hugsanlega eru notuð samhliða eru teknar saman í töflu 5 hér á eftir (þar sem 90% öryggismörk (CI) hlutfalls margfeldismedaltals minnstu fervika (GLSM) voru innan við „↔“, ofan við „↑“ eða neðan við „↓“ fyrirfram ákveðin jafngildismörk). Ekki kemur allt fram í töflunni.

**Tafla 5: Milliverkanir milli Sovaldi og annarra lyfja**

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
<b>ÖRVANDI LYF</b>		
Módafiníl	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007  (Virkjun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Sovaldi með módafiníl er talin draga úr styrk sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf.
<b>LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>		
Amíóðarón	Áhrif á styrk amíóðaróns og sófosbúvírs óþekkt.	Samhliða lyfjagjöf amíóðaróns með sófosbúvír-meðferðaráætlunum getur valdið alvarlegum hægtakti með einkennum. Notið aðeins ef enginn annar valkostur er fyrir hendi. Mælt er með nánu eftirliti ef lyfið er notað samhliða Sovaldi (sjá kafla 4.4 og 4.8).



Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
<b>SEGAVERNARLYF</b>		
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.
<b>KRAMPASTILLANDI LYF</b>		
Fenóbarbítal Fenýtóin	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007  (Virkjun P-gp)	Frábending er fyrir notkun Sovaldi með fenóbarbítali og fenýtóini (sjá kafla 4.3).
Karbamasepín	<i>Sófosbúvír</i> ↓ $C_{max}$ 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) $C_{min}$ (NA)  <i>GS-331007</i> ↔ $C_{max}$ 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) $C_{min}$ (NA)  (Virkjun P-gp)	Frábending er fyrir notkun Sovaldi með karbamasepíni (sjá kafla 4.3).
Oxkarbasepín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007  (Virkjun P-gp)	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).
<b>LYF VIÐ MYKOBAKTERÍUM</b>		
Rifampicín <sup>f</sup> (600 mg stakur skammtur)	<i>Sófosbúvír</i> ↓ $C_{max}$ 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) $C_{min}$ (NA)  <i>GS-331007</i> ↔ $C_{max}$ 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) $C_{min}$ (NA)  (Virkjun P-gp)	Frábending er fyrir notkun Sovaldi með rifampicíni (sjá kafla 4.3).
Rifabútín	<i>Sófosbúvír</i> ↓ $C_{max}$ 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) $C_{min}$ (NA)  <i>GS-331007</i> ↔ $C_{max}$ 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) $C_{min}$ (NA)  (Virkjun P-gp)	Engrar skammtaöðlögunar er þörf fyrir Sovaldi við samhliða gjöf með rifabútíni.
Rifapentín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007  (Virkjun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Sovaldi með rifapentíni er talin draga úr styrk sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
<b>JURTALYF</b>		
Jóhannesarjurt	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007  (Virkjun P-gp)	Frábending er fyrir notkun Sovaldi með jóhannesarjurt (sjá kafla 4.3).
<b>HCV ANDVEIRULYF: HCV PRÓTEASAHEMLAR</b>		
Boceprevír (BOC) Telaprevír (TPV)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↑ Sófosbúvír (TPV) ↔ Sófosbúvír (BOC) ↔ GS-331007 (TPV eða BOC)	Engar upplýsingar liggja fyrir um milliverkun varðandi samhliða lyfjagjöf Sovaldi með boceprevíri eða telaprevíri.
<b>DEYFANDI VERKJALYF</b>		
Metadon <sup>f</sup> (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-metadon</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 <sup>c</sup> (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 <sup>c</sup> (1,00; 1,69) $C_{min}$ (NA)  <i>GS-331007</i> ↓ $C_{max}$ 0,73 <sup>c</sup> (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 <sup>c</sup> (0,89; 1,22) $C_{min}$ (NA)	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða metadons er þörf þegar sófosbúvír og metadon eru notuð samhliða.
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Cíklósporín <sup>e</sup> (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 við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náð eftirlit með lyfjagjöfnni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun cíklósporíns.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) fyrir AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
Taktólímus <sup>c</sup> (5 mg stakur skammtur)	<p><i>Taktólímus</i> ↓ <math>C_{max}</math> 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>Sófosbúvír</i> ↓ <math>C_{max}</math> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ <math>C_{max}</math> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) <math>C_{min}</math> (NA)</p>	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða taktólímus er þörf við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náði eftirlit með lyfjagjöfinni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun taktólímus.
<b>HIV ANDVEIRULYF: BAKRITAHEMLAR</b>		
Efavírenz <sup>f</sup> (600 mg einu sinni á dag) <sup>d</sup>	<p><i>Efavírenz</i> ↔ <math>C_{max}</math> 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ <math>C_{min}</math> 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sófosbúvír</i> ↓ <math>C_{max}</math> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ <math>C_{max}</math> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) <math>C_{min}</math> (NA)</p>	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða efavírenz er þörf þegar sófosbúvír og efavírenz eru notuð samhliða.
Emtricitabín <sup>f</sup> (200 mg einu sinni á dag) <sup>d</sup>	<p><i>Emtricitabín</i> ↔ <math>C_{max}</math> 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ <math>C_{min}</math> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sófosbúvír</i> ↓ <math>C_{max}</math> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ <math>C_{max}</math> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) <math>C_{min}</math> (NA)</p>	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða emtricitabíns er þörf þegar sófosbúvír og emtricitabín eru notuð samhliða.
Tenófóvír dísóproxíl <sup>f</sup> (245 mg einu sinni á dag) <sup>d</sup>	<p><i>Tenófóvír</i> ↑ <math>C_{max}</math> 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ <math>C_{min}</math> 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sófosbúvír</i> ↓ <math>C_{max}</math> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ <math>C_{max}</math> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) <math>C_{min}</math> (NA)</p>	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða tenófóvír dísóproxíl er þörf þegar sófosbúvír og tenófóvír dísóproxíl eru notuð samhliða.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) fyrir AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
Rilpivirín <sup>f</sup> (25 mg einu sinni á dag)	<p><i>Rilpivirín</i> ↔ <math>C_{max}</math> 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ <math>C_{min}</math> 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sófosbúvir</i> ↑ <math>C_{max}</math> 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ <math>C_{max}</math> 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) <math>C_{min}</math> (NA)</p>	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða rilpiviríns er þörf þegar sófosbúvir og rilpivirín eru notuð samhliða.
<b>HIV ANDVEIRULYF: HIV PRÓTEASAHEMLAR</b>		
Darunavír örvað með ritonavír <sup>f</sup> (800/100 mg einu sinni á dag)	<p><i>Darunavír</i> ↔ <math>C_{max}</math> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ <math>C_{min}</math> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sófosbúvir</i> ↑ <math>C_{max}</math> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ <math>C_{max}</math> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) <math>C_{min}</math> (NA)</p>	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða darunavírs (örvað með ritonavíri) er þörf þegar sófosbúvir og darunavír eru notuð samhliða.
<b>HIV ANDVEIRULYF: INTEGRASAHEMLAR</b>		
Raltegravír <sup>f</sup> (400 mg tvisvar á dag)	<p><i>Raltegravír</i> ↓ <math>C_{max}</math> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ <math>C_{min}</math> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sófosbúvir</i> ↔ <math>C_{max}</math> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ <math>C_{max}</math> 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) <math>C_{min}</math> (NA)</p>	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða raltegravírs er þörf þegar sófosbúvir og raltegravír eru notuð samhliða.

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

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

- Meðalhluftall (90% CI) lyfjavarfa 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
- Allar rannsóknir á milliverkunum sem framkvæmdar voru á heilbrigðum sjálfboðaliðum
- Samanburður byggður á sögulegum samanburðarhóp
- Gefið sem Atripla
- Lífjafngildismörk 80%-125%
- Jafngildismörk 70%-143%

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### 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 fösturdaða 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 sófosbúvír á meðgöngu.

Dýraránnsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Engin áhrif á þroska fösturs 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).

##### Brjóstgjöf

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

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

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungabörn. Þess vegna eiga konur sem hafa barn á brjósti 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 hjá fullorðnum

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

Sovaldi hefur 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 sjúklingum sem fengu sófosbúvír og ríbavírinn eða sófosbúvír, ríbavírinn og peginterferón alfa voru þreyta, höfuðverkur, ógleði og svefnleysi.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Vart hefur orðið við eftirfarandi aukaverkanir með sófosbúvíri samhliða ríbavírini eða peginterferóni alfa og ríbavírini (Tafla 6). 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 6: Lyfjaaukaverkanir sem komið hafa fram með sófosbúvíri samhliða ríbavírini eða peginterferóni alfa og ríbavírini**

Tíðni	SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra:</i>		
Algengar	nefkoksbólga	
<i>Blóð og eitlar:</i>		
Mjög algengar	lækkun blóðrauða	blóðleysi, daufkyrningafæð, fækkun eitifrumna, fækkun blóðflagna
Algengar	blóðleysi	
<i>Efnaskipti og næring:</i>		
Mjög algengar	minnkuð matarlyst <sup>d</sup>	minnkuð matarlyst
Algengar		þyngdartap
<i>Gedræn vandamál:</i>		
Mjög algengar	svefnleysi	svefnleysi
Algengar	þunglyndi	þunglyndi, kviði, óróleiki
<i>Taugakerfi:</i>		
Mjög algengar	höfuðverkur	sundl, höfuðverkur
Algengar	athyglisröskun	mígreni, minnisskerðing, athyglisröskun
<i>Augu:</i>		
Algengar		þokusýn

Tíðni	SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti:</i>		
Mjög algengar		mæði, hósti
Algengar	mæði, áreynslumæði, hósti	áreynslumæði
<i>Meltingarferi:</i>		
Mjög algengar	ógleði	niðurgangur, ógleði, uppköst
Algengar	ópægindi 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, píringur	hrollur, þreyta, influensulíkur sjúkdómur, píringur, verkur, sótthiti
Algengar	sótthiti, þróttleysi	verkur fyrir brjósti, þróttleysi

a. SOF = sófosbúvír; b. RBV = ríbavírinn; c. PEG = peginterferón alfa. d. Minnkuð matarlyst kom fram sem aukaverkun vegna Sovaldi þegar það var gefið í samsettri meðferð með ríbavírinn-mixtúru fyrir börn á aldrinum 3 til <12 ára

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Hjartsláttartruflanir*

Tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar meðferðir með sófosbúvír eru notaðar samhliða amíóðaróni og/eða öðrum lyfjum sem minnka hjartsláttarhraða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### *Húð*

Tíðni ekki þekkt: Stevens-Johnson heilkenni

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

#### *Samhliða sýking HIV/HCV*

Öryggisupplýsingar varðandi sófosbúvír og ríbavírinn hjá fullorðnum sjúklingum 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 fullorðnum sjúklingum 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).

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Sófosbúvír í fastri skammtasamsetningu með ledipasvíri var gefið 18 sjúklingum með skorpulifur af arfgerð 1 og alvarlega skerta nýrnastarfsemi í 12 vikur í opinni rannsókn (rannsókn 0154). Öryggi sófosbúvírs í fastri skammtasamsetningu með ledipasvíri eða velpatasvíri hefur verið rannsakað hjá 154 sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar (rannsókn 4062 og rannsókn 4063). Við þessar aðstæður er útsetning fyrir sófosbúvír umbrotsefninu GS-331007 aukin 20-falt og var hærrí en þéttni þar sem aukaverkanir hafa komið fram í forklínískum rannsóknum. Þetta takmarkaða klíníska öryggisgagnasafn sýndi ekki greinilega hækkun á tíðni aukaverkana og dauðsfalla miðað við það sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með lokastigs nýrnabilun.

#### *Fullorðnir lifrarígræðsluþegar*

Öryggisupplýsingar varðandi sófosbúvír og ríbavírinn hjá fullorðnum lifrarígræðsluþegum með langvinna lifrabólgu C voru svipaðar og kom fram hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með

sófosbúvíri og ríbavírini í 3. stigs klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Í rannsókn 0126 reyndist lækkun blóðrauða við meðferð mjög algeng, en 32,5% (13/40 sjúklingar) sýndu lækkun blóðrauða niður í < 10 g/dl og 1 af þeim sýndi einnig lækkun niður í < 8,5 g/dl. Átta sjúklingar (20%) fengu epóetín og/eða blóðskortslyf. Hjá 5 sjúklingum (12,5%) var notkun rannsóknarlyfsins hætt, henni breytt eða hlé gert á henni vegna aukaverkana.

#### *Börn*

Upplýsingar um öryggi og verkun Sovaldi hjá börnum 3 ára og eldri byggjast á gögnum um 106 sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Sovaldi og ríbavírini í 12 vikur (sjúklingar með arfgerð 2) og 24 vikur (sjúklingar með arfgerð 3) í 2. stigs, opinni, klínískri rannsókn. Ekki hefur orðið vart við neinar aukaverkanir sem tengjast sérstaklega Sovaldi. Aukaverkanirnar sem komu fram voru í samræmi við þær sem komu fram í klínískum rannsóknum á Sovaldi ásamt ríbavírini hjá fullorðnum (sjá töflu 6). Minnkuð matarlyst kom fram sem mjög algeng aukaverkun vegna Sovaldi þegar það var gefið í samsettri meðferð með ríbavírín-mixtúru fyrir börn á aldrinum 3 til <12 ára.

#### 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 Ofskömmun**

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 ofskömmun Sovaldi. Ef ofskömmun verður þarf að hafa eftirlit með sjúklingi hvað varðar merki um eituverkanir. Meðferð vegna ofskömmunar 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% útdrattarhlutfall). Blóðskilun í 4 klst. fjarlægir u.þ.b. 18% af gefnum skammti.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf með beina verkun á veirus; ATC-flokkur: J05AP08

#### Verkunarháttur

Sófosbúvír er hemill hjá öllum arfgerðum hvað varðar HCV NS5B RNA-háða RNA fjölliðu, sem skiptir megin máli við veirusfölgun. Sófosbúvír er nukleótíðaförlyf sem umbrotnar í frumum og myndar svo lyfjafræðilega virkt úridínhlíðstæðuþrífosfat (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<sub>50</sub>) 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  $\mu\text{M}$ , 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  $\mu\text{M}$ . Meðal  $\pm$  SD  $EC_{50}$  sófosbúvírs gegn blendningsafritum sem fólu í sér NS5B raðir úr klínískum stofnum var  $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$  hvað varðar arfgerð 1a ( $n = 67$ ),  $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$  hvað varðar arfgerð 1b ( $n = 29$ ),  $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$  hvað varðar arfgerð 2 ( $n = 15$ ) og  $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$  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 – fullorðnir*

Í safngreiningu á 991 sjúklingi sem fékk sófosbúvír í 3. stigs rannsóknum gátu 226 sjúklingar 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 sjúklingunum 226 með upplýsingar um djúpa raðgreiningu (viðmiðunargildi mælingar var 1%) hjá 221 af þessum sjúklingum. Skiptihvarf S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri greindist ekki hjá neinum af þessum sjúklingum 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  $EC_{50}$  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 sjúklingum 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

### *Fullorðnir*

NS5B raðir við grunnviðmið voru fengnar hjá 1.292 sjúklingum úr 3. stigs rannsóknum með þýðisraðgreiningu 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 tölfræðilega marktæka tengingu á milli þess að HCV NS5B afbrigði væri til staðar við grunnviðmið og meðferðarárangur.

### *Börn*

NS5B afbrigði sem tengjast ónæmi höfðu ekki áhrif á niðurstöður meðferðar; allir sjúklingar sem voru með NS5B afbrigði sem tengjast ónæmi gegn nukleósíðahemlum við grunnviðmið náðu varanlegri veirusvörun (SVR, *sustained virologic response*) eftir meðferð með sófosbúvíri.

## 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 beinvirkum andveirulyfjum með aðra 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 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerðum 1 til 6. Ein rannsókn var framkvæmd á sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð og voru með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1, 4, 5 eða 6, samhliða peginterferóni alfa 2a og ribavírini, en hinar rannsóknirnar fjórar voru framkvæmdar á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 2 eða 3, samhliða ribavírini, og þar af var ein framkvæmd á sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð, ein á sjúklingum sem ekki þöldu interferón, voru ekki tækir í meðferð eða vildu ekki taka þátt, ein á sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með interferóni og ein á öllum sjúklingum óháð fyrri meðferðarsögu eða hæfni til að fá meðferð með interferóni. Sjúklingarnir í þessum rannsóknum voru með tempraðan lifrarsjúkdóm, þ.m.t. skorpulifur. Sófosbúvír var gefið í 400 mg skömmtum einu sinni á dag. Skammturinn af ribavírini var byggður á þyngd, 1.000-1.200 mg á dag skipt í tvo aðskilda skammta 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 svörum).

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 magngreiningarmörkin (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 sjúklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1, 4, 5 og 6

#### *Fullorðnir sjúklingar 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 ribavírini hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 4, 5 eða 6 sem höfðu ekki fengið meðferð áður.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra sjúklinga (n = 327) var 54 ár (á bilinu: 19 til 70); 64% sjúklinga voru karlkyns; 79% voru hvítir; 17% voru svartir; 14% af rómönskum uppruna; meðal líkamspýngdarstuðull var 29 kg/m<sup>2</sup> (á bilinu: 18 til 56 kg/m<sup>2</sup>); 78% voru með HCV RNA grunnviðmið yfir 6 log<sub>10</sub> a.e./ml; 17% voru með skorpulifur; 89% voru með HCV arfgerð 1 og 11% voru með HCV arfgerð 4, 5 eða 6. Tafla 7 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins sem fékk sófosbúvír + peginterferón alfa + ribavírinn.

**Tafla 7: Svörunartíðni í rannsókninni NEUTRINO**

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

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

b. Annað felur í sér sjúklinga 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 8.

**Tafla 8: SVR12 tíðni fyrir valda undirhópa í NEUTRINO**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 vikur (n = 327)</b>
Arfgerð	
Arfgerð 1	90% (262/292)
Arfgerð 4, 5 eða 6	97% (34/35)
Skorpulifur	
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 sjúklingar með HCV-sýkingu af arfgerð 6 í þessari rannsókn náðu SVR12.

Klínískar rannsóknir á sjúklingum 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 sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 2 eða 3 sem höfðu ekki fengið meðferð. Þeir skammtar af ríbavírini sem notaðir voru í sófosbúvíri + ríbavírini og peginterferón alfa 2a + ríbavírini örmunum voru byggðir á þyngd, 1.000-1.200 mg/dag og 800 mg/dag burtséð frá þyngd, í þessari röð. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og lagskipt eftir skorpulifur (með vs. án), HCV arfgerð (2 vs. 3) og HCV RNA gildi við grunnviðmið (< 6 log<sub>10</sub> a.e./ml miðað við ≥ 6 log<sub>10</sub> a.e./ml). Sjúklingar með arfgerð 2 eða 3 voru teknir í rannsóknina í hlutfallinu u.þ.b. 1:3.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra sjúklinga (n = 499) var 50 ára (á bilinu: 19 til 77); 66% sjúklinga voru karlkyns; 87% voru hvítir; 3% voru svartir; 14% af rómönskum uppruna; meðal líkamsþyngdarstuðull var 28 kg/m<sup>2</sup> (á bilinu: 17 til 52 kg/m<sup>2</sup>); 57% voru með gildi HCV RNA grunnviðmiðs yfir 6 log<sub>10</sub> a.e./ml; 20% voru með skorpulifur; 72% voru með HCV arfgerð 3. Tafla 9 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins með sófosbúvíri + ríbavírini og peginterferóni alfa + ríbavírini.

**Tafla 9: Svörunartíðni í rannsókninni FISSION**

	<b>SOF+RBV 12 vikur (n = 256)<sup>a</sup></b>	<b>PEG+RBV 24 vikur (n = 243)</b>
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 sjúklinga án SVR12		
Veirufraeðilegur meðferðarrestur	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Bakslag <sup>b</sup>	30% (76/252)	21% (46/217)
Annað <sup>c</sup>	3% (8/256)	7% (17/243)

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

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

c. Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR12 og stóðust ekki viðmið varðandi veirufraeðilegan 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 tölfræðilegt jafngildi.

Svörunartíðni sjúklinga með skorpulífur við grunnviðmið kemur fram í töflu 10 eftir HCV arfgerð.

**Tafla 10: SVR12 tíðni eftir skorpulífur og arfgerð í rannsókninni FISSION**

	Arfgerð 2		Arfgerð 3	
	SOF+RBV 12 vikur (n = 73) <sup>a</sup>	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 sjúklinga 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 ríbavírinni (n = 207) samanborið við lyfleysu (n = 71) hjá sjúklingum sem ekki þola interferón, eru ekki tækir í meðferð eða ekki viljugir til þátttöku. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 3:1 og lagskipt eftir skorpulífur (með vs. án).

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra sjúklinga (n = 278) var 54 ár (á bilinu: 21 til 75); 54% sjúklinga voru karlkyns; 91% voru hvítir; 5% voru svartir; 11% af rómönskum uppruna; meðallíkamsþyngdarstuðull var 28 kg/m<sup>2</sup> (á bilinu: 18 til 53 kg/m<sup>2</sup>); 70% voru með gildi HCV RNA grunnviðmiðs yfir 6 log<sub>10</sub> a.e./ml; 16% voru með skorpulífur; 49% voru með HCV arfgerð 3. Hlutfall sjúklinga sem ekki þoldu interferón, voru ekki tækir í meðferð eða ekki viljugir til þátttöku var 9%, 44% og 47%, í þessari röð. Flestir sjúklingar höfðu ekki fengið neina meðferð við HCV áður (81,3%). Tafla 11 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins með sófosbúvíri + ríbavírinni og lyfleysu.

**Tafla 11: Svörunartíðni í rannsókninni POSITRON**

	SOF+RBV 12 vikur (n = 207)	Lyfleysa 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 sjúklinga án SVR12		
Veirufræðilegur meðferðarrestur	0/207	97% (69/71)
Bakslag <sup>a</sup>	20% (42/205)	0/0
Annað <sup>b</sup>	2% (4/207)	3% (2/71)

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

b. Annað felur í sér sjúklinga 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 12 sýnir greiningu á undirhópum eftir arfgerð og flokkun með tilliti til skorpulífrar og ástæðu fyrir að ekki var hægt að beita interferón meðferð.

**Tafla 12: SVR12 tíðni fyrir valda undirhópa eftir arfgerð í POSITRON**

	SOF+RBV 12 vikur	
	Arfgerð 2 (n = 109)	Arfgerð 3 (n = 98)
Skorpulífur		
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 ribavírini hjá sjúklingum sem ekki náðu SVR með fyrri meðferð sem fóll í sér interferón (bakslag og skortur á svörun). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og lagskipt eftir skorpulífur (með vs. án) og HCV arfgerð (2 vs. 3).

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra sjúklinga (n = 201) var 56 ár (á bilinu: 24 til 70); 70% sjúklinga voru karlkyns; 87% voru hvítir; 3% voru svartir; 9% af rómönskum uppruna; meðal líkamsþyngdarstuðull var 29 kg/m<sup>2</sup> (á bilinu: 19 til 44 kg/m<sup>2</sup>); 73% voru með gildi HCV RNA grunnviðmiðs yfir 6 log<sub>10</sub> a.e./ml; 34% voru með skorpulífur; 63% voru með HCV arfgerð 3; 75% höfðu áður fengið bakslag. Tafla 13 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins með sófosbúvíri + ribavírini í 12 vikur og 16 vikur.

**Tafla 13: Svörunartíðni í rannsókninni FUSION**

	SOF+RBV 12 vikur (n = 103) <sup>a</sup>	SOF+RBV 16 vikur (n = 98) <sup>a</sup>
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 sjúklinga án SVR12		
Veirufræðilegur meðferðarrestur	0/103	0/98
Bakslag <sup>b</sup>	48% (49/103)	29% (28/98)
Annað <sup>c</sup>	3% (3/103)	0/98

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

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

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

Tafla 14 sýnir greiningu á undirhópum eftir arfgerð með tilliti til skorpulífur og svörun við fyrri meðferð við HCV.

**Tafla 14: 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 sófosbúvir 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 sjúklingar 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 sjúklingar með HCV af arfgerð 2 héldu áfram að fá sófosbúvir og ríbavírinn í 12 vikur, á meðan meðferð sjúklinga með HCV af arfgerð 3 var framlengd í 24 vikur. Ellefu sjúklingar með HCV af arfgerð 3 höfðu þegar lokið meðferð með sófosbúvíri og ríbavírini í 12 vikur þegar breytingin fór fram.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra sjúklinga (n = 419) var 51 ár (á bilinu: 19 til 74); 60% sjúklinga voru karlkyns; líkamsþyngdarstuðull var 25 kg/m<sup>2</sup> (á bilinu: 17 til 44 kg/m<sup>2</sup>); HCV RNA grunnviðmið var 6,4 log<sub>10</sub> a.e./ml; 21% voru með skorpulífur; 78% voru með HCV arfgerð 3; 65% höfðu áður fengið bakslag. Tafla 15 sýnir svörunartíðni meðferðarhópanna með sófosbúvíri + ríbavírini í 12 vikur og 24 vikur.

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

**Tafla 15: 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 sjúklinga án SVR12			
Veirufræðilegur meðferðarrestur	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Bakslag <sup>a</sup>	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Annað <sup>b</sup>	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

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

b. Annað felur í sér sjúklinga 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 og útsetningu fyrir HCV meðferð.

**Tafla 16: SVR12 tíðni fyrir valda undirhópa eftir arfgerð í rannsókninni VALENCE**

	<b>Arfgerð 2 SOF+RBV 12 vikur (n = 73)</b>	<b>Arfgerð 3 SOF+RBV 24 vikur (n = 250)</b>
Ekki fengið meðferð áður	97% (31/32)	93% (98/105)
Án skorpulífrar	97% (29/30)	93% (86/92)
Með skorpulífur	100% (2/2)	92% (12/13)
Fengið meðferð áður	90% (37/41)	77% (112/145)
Án skorpulífrar	91% (30/33)	85% (85/100)
Með skorpulífur	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****Fullorðnir 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 sjúklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1, 2 eða 3 og samhliða HIV-1 sýkingu. Sjúklingar af arfgerð 2 og 3 höfðu annaðhvort fengið meðferð áður eða ekki, en sjúklingar af arfgerð 1 höfðu ekki áður fengið meðferð. Meðferð stóð í 12 vikur hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður með HCV-sýkingu af arfgerð 2 eða 3, og í 24 vikur hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður með HCV-sýkingu af arfgerð 3 og einnig hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1. Sjúklingarnir fengu 400 mg sófosbúvír og ríbavírinn byggt á þyngd (1.000 mg hjá sjúklingum sem vógu < 75 kg og 1.200 mg hjá sjúklingum sem vógu ≥ 75 kg). Sjúklingarnir voru ýmist ekki í meðferð gegn retróveirum og með CD4+ frumutalningu > 500 frumur/mm<sup>3</sup> eða þeir voru með veirufæðilega bælt HIV-1 og CD4+ frumutalningu > 200 frumur/mm<sup>3</sup>. 95% sjúklinga fengu andretróveirumeðferð þegar þeir hófu þátttöku. Bráðabirgðagögn um SVR12 liggja fyrir um 210 sjúklinga.

Tafla 17 sýnir svörunartíðni eftir arfgerð og útsetningu fyrir HCV meðferð.

**Tafla 17: Svörunartíðni í rannsókninni PHOTON-1**

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

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

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

Tafla 18 sýnir greiningu á undirhópum eftir arfgerð með tilliti til skorpulífur.

**Tafla 18: 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 skorpulifrar	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Með skorpulifur	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*).

#### Fullorðnir sjúklingar sem biða eftir lifrarígræðslu - Rannsókn 2025

Sófosbúvír var rannsakað hjá HCV sýktum sjúklingum áður en þeir gengust undir lifrarígræðslu í opinni klínískri rannsókn þar sem metin voru öryggi og verkun sófosbúvírs og rífavírins 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 sjúklingar, með lifrarfrumukrabbamein (HCC) sem stenst MILAN viðmiðið, 400 mg sófosbúvír og 1.000-1.200 mg rífavírinn 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 sjúklingi sem fékk sófosbúvír og rífavírinn; meirihluti sjúklinga var með HCV arfgerð 1, 44 sjúklingar voru með CPT af flokki A og 17 sjúklingar voru með CPT af flokki B. Af þessum 61 sjúklingi gengust 44 sjúklingar undir lifrarígræðslu eftir allt að 48 vikna meðferð með sófosbúvíri og rífavírinni; 41 var með HCV RNA < LLOQ þegar ígræðslan fór fram. Veirufraðileg svörunartíðni fyrstu 41 sjúklinganna sem fengu ígræðslu með HCV RNA < LLOQ kemur fram í töflu 19. 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 19: Veirusvörun eftir ígræðslu hjá sjúklingum með HCV RNA < LLOQ þegar ígræðslan fór fram**

	Vika 12 eftir ígræðslu (pTVR) <sup>b</sup>
Veirusvörun hjá tækum sjúklingum <sup>a</sup>	23/37 (62%)

a. Tækir sjúklingar eru skilgreindir sem þeir sem hafa náð tilteknum tímapunkti 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.

#### Fullorðnir lifrarígræðsluþegar - Rannsókn 0126

Sófosbúvír var rannsakað í opinni klínískri rannsókn þar sem metin voru öryggi og verkun 24 vikna meðferðar með sófosbúvíri og rífavírinni hjá lifrarígræðsluþegum með langvinna lifrabólgu C. Tækir sjúklingar voru ≥ 18 ára og höfðu gengist undir lifrarígræðslu 6 til 150 mánuðum fyrir skimun. Sjúklingarnir voru með HCV RNA ≥ 10<sup>4</sup> a.e./ml við skimun og höfðu skráð merki um langvinna HCV sýkingu fyrir ígræðslu. Upphafsskammtur rífavírins var 400 mg og var gefinn í skiptum daglegum skammti. Ef sjúklingar viðhéldu blóðrauðagildum ≥ 12 g/dl var skammtur rífavírins 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 sjúklingum sem voru < 75 kg, 1.200 mg daglega hjá sjúklingum sem voru ≥ 75 kg). Miðgildi rífavírinn skammts var 600 mg-800 mg daglega á vikum 4-24.

Fjörtíu sjúklingar (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%) sjúklingum 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 sjúklingar sem náðu SVR12 náðu SVR24 og SVR48.

Yfirlit yfir árangur eftir meðferðaráætlun og meðferðarlengd, samanburður þvert á rannsóknir

Eftirfarandi töflur (Tafla 20 til Tafla 23) sýna gögn úr 2. og 3. stigs rannsóknum sem skipta máli við skömmtun til að auðvelda læknum ákvörðun bestu meðferðaráætlunar fyrir einstaka sjúklinga.

**Tafla 20: 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 <sup>a</sup> (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 <sup>b</sup> og 11-1-0258 <sup>b</sup> )	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun <sup>c</sup>	65% (104/159)
		Arfgerð 1a <sup>c</sup>	69% (84/121)
		Arfgerð 1b <sup>c</sup>	53% (20/38)
		Án skorpulifrar <sup>c</sup>	68% (100/148)
		Með skorpulifur <sup>c</sup>	36% (4/11)

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

- 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 (fyrrí meðferðarrestur við meðferð með peginterferón alfa og ribavírini, langt gengna bandvefsmýndun/skorpulifur, hátt veirumagn við grunnviðmið, eru svartir, hafa veiru af arfgerð IL28B non CC).
- Um er að ræða könnunar- eða 2. stigs rannsóknir. Túlka skal niðurstöður með varúð þar sem fjöldi einstaklinga er lítil og val sjúklinga getur haft áhrif á SVR tíðni.
- Samanteknar upplýsingar úr báðum rannsóknum.

**Tafla 21: 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)
Þöldu 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)

Sjúklingahópur (Rannsóknarnúmer/heiti)	Meðferðaráætlun/lengd	Undirhópur	SVR12 tíðni % (n/N)
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 og 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 og með HIV-smit (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun <sup>a</sup>	93% (14/15)
		Án skorpulifrar <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Með skorpulifur <sup>a</sup>	100% (2/2)
Ekki fengið meðferð áður (ELECTRON <sup>b</sup> og PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun <sup>c</sup>	96% (25/26)
Fengið meðferð áður (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	96% (22/23)
		Án skorpulifrar	100% (9/9)
		Með skorpulifur	93% (13/14)

n = fjöldi sjúklinga með SVR12 svörun; N = heildarfjöldi sjúklinga 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 lítil 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 22: 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)
Þöndu 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)
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 samhliða 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 samhliða HIV-sýkingu (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Án skorpulifrar <sup>a</sup>	100% (8/8)
		Með skorpulifur <sup>a</sup>	80% (4/5)
Ekki fengið meðferð áður (ELECTRON <sup>b</sup> og PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun <sup>c</sup>	97% (38/39)
Fengið meðferð áður (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	83% (20/24)
		Án skorpulifrar	83% (10/12)
		Með skorpulifur	83% (10/12)

n = fjöldi sjúklinga með SVR12 svörun; N = heildarfjöldi sjúklinga 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 lítil 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 23: Meðferðarárangur eftir meðferðaráætlun og meðferðarlengd, samanburður þvert á rannsóknir 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 skorpulifrar	100% (33/33)
		Með skorpulifur	50% (1/2)

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

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Rannsókn 0154 var opin klínísk rannsókn þar sem öryggi og verkun 24 vikna meðferðar með sófosbúvíri í samsettri meðferð með ribavírini var metin hjá 20 sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1 eða 3 með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem ekki krefst skilunar. Eftir meðferð með 200 mg eða 400 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini var hlutfall SVR12 hjá sjúklingum með ESRD 40% og 60%, í sömu röð. Öryggi og verkun 12 vikna meðferðar með ledipasvíri/sófosbúvíri hjá 18 sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1 með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem ekki krefst skilunar var einnig rannsakað í rannsókn 0154. Við upphaf rannsókna voru tveir sjúklingar með

skorpulifur og meðalgildi eGFR var 24,9 ml/mín. (á bilinu: 9,0-39,6). SVR12 náðist hjá 100% (18/18) sjúklinga sem fengu meðferð með ledipasvíri/sófosbúvíri.

Rannsókn 4063 var opin rannsókn þar sem föst skammtasamsetning sófosbúvírs og ledipasvírs var metin hjá 95 sjúklingum með HCV-sýkingu og lokastig nýrnabilunar sem krefst skilunar. Hlutfall SVR hjá 8, 12 og 24 vikna meðferðarhópunum sem fengu ledipasvír/sófosbúvír var 93% (42/45), 100% (31/31) og 79% (15/19), í sömu röð. Af sjúklingunum sjö sem náðu ekki SVR12 fékk enginn veirufræðilegan meðferðarrest eða bakslag.

Rannsókn 4062 var opin rannsókn þar sem föst skammtasamsetning sófosbúvírs og velpatasvírs var metin hjá 59 sjúklingum með HCV-sýkingu og lokastig nýrnabilunar sem krefst skilunar. Hlutfall SVR var 95% (56/59); af sjúklingunum þremur sem náðu ekki SVR12 hafði einn lokið meðferð með sófosbúvíri ásamt velpatasvíri og fékk bakslag.

### *Börn*

Verkun sófosbúvírs hjá HCV-sýktum sjúklingum 3 ára og eldri var metin í 2. stigs, opinni, klínískri rannsókn sem 106 sjúklingar með arfgerð 2 (n = 31) eða arfgerð 3 (n = 75) af langvinnri HCV-sýkingu voru skráðir í. Sjúklingar með HCV-sýkingu af arfgerð 2 eða 3 í rannsókninni voru meðhöndlaðir með sófosbúvíri ásamt ríbvírini í 12 eða 24 vikur, í sömu röð.

### *Sjúklingar á aldrinum 12 til <18 ára:*

Verkun sófosbúvírs var metin hjá 52 sjúklingum á aldrinum 12 til <18 ára með arfgerð 2 (n = 13) eða arfgerð 3 (n = 39) af HCV-sýkingu. Miðgildi aldurs var 15 ár (á bilinu: 12 til 17); 40% sjúklinganna voru kvenkyns; 90% voru hvítir, 4% voru svartir og 2% asískir; 4% voru af rómönskum uppruna; meðalþyngd var 60,4 kg (á bilinu: 29,6 til 75,6 kg); 17% höfðu áður fengið meðferð; 65% höfðu HCV RNA gildi hærra eða jafnt og 800.000 a.e./ml sem grunnviðmið; og enginn sjúklingur hafði staðfesta skorpulifur. Meirihluti sjúklinga (69%) hafði smitast með lóðréttu smiti).

Hlutfall þeirra sem náðu SVR12 var 98% í heildina (100% [13/13] hjá sjúklingum með arfgerð 2 og 97% [38/39] hjá sjúklingum með arfgerð 3). Enginn sjúklingur fékk veirufræðilegan brest eða bakslag meðan á meðferðinni stóð; Einn sjúklingur með HCV-sýkingu af arfgerð 3 náði SVR4 en kom ekki aftur í SVR12 viðjunina.

### *Sjúklingar á aldrinum 6 til <12 ára:*

Verkun sófosbúvírs var metin hjá 41 sjúklingi á aldrinum 6 til <12 ára með arfgerð 2 (n = 13) eða arfgerð 3 (n = 28) af HCV-sýkingu. Miðgildi aldurs var 9 ár (á bilinu: 6 til 11); 73% sjúklinganna voru kvenkyns; 71% voru hvítir og 20% asískir; 15% voru af rómönskum uppruna; meðallíkamsþyngd var 33,7 kg (á bilinu: 15,1 til 80,0 kg); 98% höfðu ekki áður fengið meðferð; 46% höfðu HCV RNA gildi hærra eða jafnt og 800.000 a.e./ml sem grunnviðmið; og enginn sjúklingur hafði staðfesta skorpulifur. Meirihluti sjúklinga (98%) hafði smitast með lóðréttu smiti.

Hlutfall þeirra sem náðu SVR12 var 100% (100% [13/13] hjá sjúklingum með arfgerð 2 og 100% [28/28] hjá sjúklingum með arfgerð 3). Enginn sjúklingur fékk veirufræðilegan brest eða bakslag meðan á meðferðinni stóð.

### *Sjúklingar á aldrinum 3 til <6 ára:*

Verkun sófosbúvírs var metin hjá 13 sjúklingum á aldrinum 3 til <6 ára með arfgerð 2 (n = 5) eða arfgerð 3 (n = 8) af HCV-sýkingu. Miðgildi aldurs var 4 ár (á bilinu: 3 til 5); 77% sjúklinganna voru kvenkyns; 69% voru hvítir, 8% voru svartir og 8% asískir; 8% voru af rómönskum uppruna; meðallíkamsþyngd var 16,8 kg (á bilinu: 13,0 til 19,2 kg); 100% höfðu ekki áður fengið meðferð; 23% höfðu HCV RNA gildi hærra eða jafnt og 800.000 a.e./ml sem grunnviðmið; og enginn sjúklingur hafði staðfesta skorpulifur. Meirihluti sjúklinga (85%) hafði smitast með lóðréttu smiti).

Hlutfall þeirra sem náðu SVR12 var 92% í heildina (80% [4/5] hjá sjúklingum með arfgerð 2 og 100% [8/8] hjá sjúklingum með arfgerð 3). Enginn sjúklingur fékk veirufræðilegan brest eða bakslag meðan á meðferðinni stóð; Einn sjúklingur með HCV-sýkingu af arfgerð 2 hætti í rannsókninni eftir þrjá daga vegna óvenjulegs bragðs af lyfinu og kom ekki aftur í eftir meðferð í viku 12.

## 5.2 Lyfjahvörf

Sófosbúvír er nukleótíðaforylf sem umbrotnar 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

Lyfjahvörf sófosbúvírs og megin umbrotsefnisins GS-331007 voru metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjúklingum og hjá sjúklingum 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 lyfjahvörfum hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerðum 1 til 6 (n = 986), reyndist AUC<sub>0-24</sub> 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 AUC<sub>0-24</sub> 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 frásögshraða 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 [<sup>14</sup>C]-sófosbúvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall <sup>14</sup>C-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 nukleótíðbindipróteíns 1 (HINT1) og síðan fyrir tilstilli fosfórunar af völdum tillífunarleiðar pírimídín 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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-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/ólinulegt samband

Línulegt samband sófosbúvír 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.

## Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

### *Kyn og kynþáttur*

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

### *Aldraðir*

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum 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 sjúklingum sem voru 65 ára og eldri. Svörunarhlutfallið sem fram kom hjá sjúklingum eldri en 65 ára var svipað og hjá yngri sjúklingum í öllum meðferðarhópum.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Yfirlit yfir áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007 samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, samkvæmt lýsingu í textanum hér að neðan, er að finna í töflu 24.

**Tafla 24: Áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu (AUC) fyrir sófosbúvíri og GS-331007 samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi**

	HCV-neikvæðir einstaklingar				HCV-sýktir einstaklingar		
	Vægt skert nýrnastarfsemi (eGFR $\geq 50$ og $< 80$ ml/mín./1,73 m <sup>2</sup> )	Í meðallagi alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR $\geq 30$ og $< 50$ ml/mín./1,73 m <sup>2</sup> )	Alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR $< 30$ ml/mín./1,73 m <sup>2</sup> )	Lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar		Alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR $< 30$ ml/mín./1,73 m <sup>2</sup> )	Lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar
Sófosbúvír	1,6-föld ↑	2,1-föld ↑	2,7-föld ↑	1,3-föld ↑	1,6-föld ↑	~2-föld ↑	1,9-föld ↑
GS-331007	1,6-föld ↑	1,9-föld ↑	5,5-föld ↑	$\geq 10$ -föld ↑	$\geq 20$ -föld ↑	~7-föld ↑	21-föld ↑

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með vægt (eGFR  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>), í meðallagi alvarlega (eGFR  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>), alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR  $< 30$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og sjúklingum með lokastigs nýrnabilun (ESRD) sem krefst blóðskilunar í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri samanborið við fullorðna sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR  $> 80$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). GS-331007 er fjarlæggt á skilvirkan hátt með blóðskilun með útdráttarstuðli sem er um það bil 53%. Eftir stakan 400 mg skammt af sófosbúvíri, fjarlægði 4 klst. blóðskilun 18% af gefnum sófosbúvír skammti.

Hjá HCV-sýktum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fengu meðferð með 200 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini (n=10) eða 400 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini (n=10) í 24 vikur eða 90/400 mg af ledipasvíri/sófosbúvíri (n=18) í 12 vikur, voru lyfjahlvörf sófosbúvírs og GS-331007 í samræmi við það sem kom fram hjá HCV-neikvæðum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahlvörf sófosbúvírs og GS-331007 voru rannsökuð hjá HCV-sýktum fullorðnum sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar sem fengu meðferð með ledipasvíri/sófosbúvíri (n=94) í 8, 12 eða 24 vikur eða sófosbúvíri/velpatasvíri (n=59) í 12 vikur og borin saman við sjúklinga sem ekki höfðu skerta nýrnastarfsemi í 2./3. stigs rannsóknum á ledipasvíri/sófosbúvíri og sófosbúvíri/velpatasvíri (sjá kafla 4.4).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð í kjölfar 7 daga skömmtunar 400 mg sófosbúvírs hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, voru AUC<sub>0-24</sub> gildi fyrir sófosbúvír 126% og 143% hærra við meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, en AUC<sub>0-24</sub> gildi fyrir GS-331007 voru 18% og 9% hærra, í þessari röð. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá fullorðnum HCV sýktum sjúklingum sýndu að skorpulifur 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 lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### *Börn*

Útsetning fyrir sófosbúvíri og GS-331007 hjá börnum 3 ára og eldri var svipuð og hjá fullorðnum í 2./3. stigs rannsóknum eftir gjöf sófosbúvírs. Lyfjahlvörf sófosbúvírs og GS-331007 hjá börnum <3 ára hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.2).

#### Tengsl lyfjahlvarfa og lyfhlifa

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 eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum, ollu stórir skammtar af 1:1 fjöhlverfublöndu aukaverkunum á lifur (hundar) og hjarta (rottur) og aukaverkunum 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 aukaverkunum 29 sinnum (rottur) og 123 sinnum (hundar) meiri en klínísk áhrif við 400 mg af sófosbúvíri. Ekkert kom fram varðandi lifur eða hjarta í rannsóknum á langvinnum eiturverkunum við útsetningu sem var 9 sinnum (rottur) og 27 sinnum (hundar) meiri en klínísk útsetning.

Sófosbúvír olli ekki eiturverkunum á erfðaeefni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eítillfrumur úr útlægu blóði og við *in vivo* prófanir á smjálkjörnum 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 (mús) og 15 sinnum (rottur) meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri.

Sófosbúvír hafði engin áhrif á lífvænleika fóstura eða fósturvísu 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 meiri en væntanleg klínísk sú útsetning. 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  
Króskarmellósanatríum  
Vatnsfrí silíkonkvoða  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól  
Títantvíoxíð  
Makrógól  
Talkúm  
Gult járnoxíð

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

6 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Sovaldi 400 mg töflur fást í (HDPE) glösum úr þéttu pólýetýleni með pólýprópýlen barnaöryggisloki sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur með þurrkefni úr kísilhlaupi og pólýesterspíral.

Sovaldi 200 mg töflur fást í (HDPE) glösum úr þéttu pólýetýleni með pólýprópýlen barnaöryggisloki sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur og pólýesterspíral.

Eftirfarandi stærðir pakkinga eru tiltækar:

- ytri öskjur sem innihalda 1 glas með 28 filmuhúðuðum töflum.
- og aðeins fyrir 400 mg töflur; ytri öskjur sem innihalda 84 (3 glös með 28) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

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



**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

EU/1/13/894/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. janúar 2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. september 2018

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## 1. HEITI LYFS

Sovaldi 150 mg húðað kyrni í skammtapoka

Sovaldi 200 mg húðað kyrni í skammtapoka

## 2. INNIHALDSLÝSING

Sovaldi 150 mg húðað kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 150 mg af sófosbúvíri.

Hjálparefni með þekkt áhrif:

Hver 150 mg skammtapoki inniheldur 173 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sovaldi 200 mg húðað kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 200 mg af sófosbúvíri.

Hjálparefni með þekkt áhrif:

Hver 200 mg skammtapoki inniheldur 231 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM FORM

Húðað kyrni í skammtapoka

Hvít til beinhvít húðað kyrni í skammtapoka

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Sovaldi er ætlað til notkunar ásamt öðrum lyfjum til meðferðar gegn langvinnri lifrabólgu C (CHC) hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 3 ára og eldri (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 af Sovaldi fyrir börn 3 ára og eldri er byggður á þyngd (eins og lýst er í töflu 2). Taka skal Sovaldi með mat (sjá kafla 5.2).

Sovaldi skal nota samhliða öðrum lyfjum. Ekki er mælt með einlyfjameðferð með Sovaldi (sjá kafla 5.1). Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem notuð eru samhliða Sovaldi. 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 hjá fullorðnum og börnum sem fá samsetta meðferð með Sovaldi**

Sjúklingahópar*	Meðferð	Lengd
Fullorðnir sjúklingar með arfgerð 1, 4, 5 eða 6 CHC	Sovaldi + ribavírín <sup>c</sup> + peginterferón alfa	12 vikur <sup>a, b</sup>
	Sovaldi + ribavírín <sup>c</sup> Aðeins til notkunar fyrir sjúklinga sem voru ekki tækir í meðferð með eða þöldu ekki peginterferón alfa (sjá kafla 4.4)	24 vikur
Fullorðnir og börn 3 ára og eldri með CHC af arfgerð 2	Sovaldi <sup>d</sup> + ribavírín <sup>c, e</sup>	12 vikur <sup>b</sup>
Fullorðnir sjúklingar með CHC af arfgerð 3	Sovaldi + ribavírín <sup>c</sup> + peginterferón alfa	12 vikur <sup>b</sup>
	Sovaldi + ribavírín <sup>c</sup>	24 vikur
Börn 3 ára og eldri með CHC af arfgerð 3	Sovaldi <sup>d</sup> + ribavírín <sup>c</sup>	24 vikur
Fullorðnir sjúklingar með CHC sem bíða eftir lifrarígræðslu	Sovaldi + ribavírín <sup>c</sup>	Fram að lifrarígræðslu <sup>f</sup>

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

- Engar upplýsingar liggja fyrir um áður meðhöndlaða sjúklinga með HCV-sýkingu af arfgerð 1 sem fá samsetta lyfjagjöf með Sovaldi, ribavíríni og peginterferóni alfa (sjá kafla 4.4).
- 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, vegna fenginnar reynslu, tengjast minni svörunartíðni við meðferðum sem byggja á interferóni (t.d. langt gengna bandvefsmýndun/skorpulífur, hátt veirumagn við grunnviðmið, eru svartir, hafa veiru af arfgerð IL28B non CC, fyrri meðferðarbrestur við meðferð með peginterferóni alfa og ribavíríni).
- Fullorðnir: ribavírín byggt á þyngd (< 75 kg = 1.000 mg og ≥ 75 kg = 1.200 mg) og gefið til inntöku skipt í tvo aðskilda skammta með mat. Börn: Sjá töflu 3 fyrir neðan um skammtaráðleggingar fyrir ribavírín.
- Sjá Töflu 2 fyrir ráðlagða skammta af Sovaldi byggt á þyngd fyrir börn 3 ára og eldri.
- Sjá Töflu 3 fyrir ráðlagða skammta af ribavíríni byggt á þyngd fyrir börn 3 ára og eldri.
- Sjá Sérstakir sjúklingahópar – Sjúklingar sem bíða eftir lifrarígræðslu, hér á eftir.

**Tafla 2: Skömmtun fyrir börn 3 ára og eldri fyrir notkun Sovaldi kynnis til inntöku\***

Líkamsþyngd (kg)	Skammtastærð af Sovaldi kynni til inntöku	Sófosbúvír daglegur skammtur
≥35	tveir 200 mg skammtapokar af kynni einu sinni á dag	400 mg/dag
17 til <35	einn 200 mg skammtapoki af kynni einu sinni á dag	200 mg/dag
<17	einn 150 mg skammtapoki af kynni einu sinni á dag	150 mg/dag

\* Sovaldi er einnig fánlegt sem filmuhúðuð tafla til notkunar fyrir börn með CHC á aldrinum 3 ára og eldri (sjá kafla 5.1). Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Sovaldi 200 mg og 400 mg töflur.

Fyrir börn 3 ára og eldri er mælt með eftirfarandi skömmtum af ribavíríni þar sem ribavíríni er skipt í tvo skammta daglega og gefið með mat:

**Tafla 3: Leiðbeiningar um skömmtum á ribavíríni þegar það er gefið HCV-smituðum börnum 3 ára og eldri, með Sovaldi**

Líkamsþyngd (kg)	Ribavírín dagskammtur*
< 47	15 mg/kg/dag
47-49	600 mg/dag
50-65	800 mg/dag
66-80	1000 mg/dag
> 81	1200 mg/dag

\* Dagskammtur ribavíríns byggist á líkamsþyngd og er gefinn til inntöku með mat skipt í tvo skammta sem er dreift yfir daginn.

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

*Breyting skammta hjá fullorðnum*

Ekki er mælt með minnkun skammta af Sovaldi.

Ef sófosbúvir er notað samhliða peginterferóni alfa og sjúklingur er með alvarlegar aukaverkanir sem hugsanlega tengjast lyfinu, 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 alvarlega aukaverkun sem hugsanlega tengist ríbavírini skal breyta skammtinum af ríbavírini eða hætta tökunni, ef við á, þar til aukaverkunin hjaðnar eða verður vægari. Tafla 4 veitir leiðbeiningar um breytingar á skömmtum og hvernig hætta skuli töku byggt á blóðrauðastyrk og ástandi hjarta sjúklings.

**Tafla 4: Leiðbeiningar á breytingum skammta af ríbavírini við samhliða lyfjagjöf með Sovaldi hjá fullorðnum**

Rannsóknargildi	Minnið 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 lækun 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).

*Breytingar á skömmtum fyrir börn 3 ára og eldri*  
Ekki er mælt með minnkun skammta af Sovaldi.

Ef sjúklingur er með alvarlega aukaverkun sem tengist hugsanlega ríbavírini skal breyta skammtinum af ríbavírini eða hætta tökunni, ef við á, þar til aukaverkunin hjaðnar eða verður vægari. Sjá upplýsingar um ávisun ríbavírins til leiðbeiningar um hvernig má breyta skammti eða hætta tökunni.

#### *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).

#### *Uppköst og skammtar sem hafa gleymst*

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

Ef skammtur gleymist og munað er eftir honum innan 18 klst. frá því taka átti skammtinn skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka skammtinn eins fljótt og hægt er og svo 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.

#### 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.

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gauksúinarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og lokastigs nýrnabilun (ESRD, end stage renal

disease) sem krefst blóðskilunar. Nota má Sovaldi hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af Sovaldi hjá sjúklingum með væga, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (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 skorpulifur.

#### *Sjúklingar sem bíða eftir lifrarígræðslu*

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

#### *Fullorðnir lifrarígræðsluþegar*

Mælt er með að gefa Sovaldi samhliða ríbavírini í 24 vikur hjá lifrarígræðsluþegum. Fyrir fullorðna er mælt með upphafsskammti ríbavírins sem nemur 400 mg, gefnum til inntöku skipt í tvo aðskilda skammta 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 < 3 ára*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Sovaldi hjá börnum á aldrinum < 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka skal Sovaldi rétt fyrir máltíð, rétt eftir máltíð eða með mat.

Til að auðvelda kyngingu á Sovaldi kyrni til inntöku er hægt að nota mat eða vatn eins og lýst er hér fyrir neðan. Einnig er hægt að gleypa Sovaldi án matar eða vatns.

#### *Að taka Sovaldi kyrni með mat til að auðvelda kyngingu*

Þegar kyrnið er tekið með mat til að auðvelda kyngingu, skal ráðleggja sjúklingum að dreifa kyrninu í eina skeiðarfylli eða fleiri af mjúkum mat sem ekki er súr við eða undir herbergishita. Ráðleggja skal sjúklingum að taka Sovaldi kyrnið innan 30 mínútna frá því að kyrninu var blandað varlega við mat og kyngja öllu innihaldinu án þess að tryggja til að forðast beiskt bragð. Dæmi um mat sem ekki er súr er meðal annars súkkulaðisósa, kartöflumús og ís.

#### *Að taka Sovaldi kyrni með vatni til að auðvelda kyngingu*

Þegar kyrnið er tekið með vatni, skal segja sjúklingum að hægt er að setja kyrnið beint í munninn og kyngja með vatni.

#### *Að taka Sovaldi kyrni án matar eða vatns*

Þegar kyrnið er tekið án matar eða vatns, skal segja sjúklingum að hægt er að setja kyrnið beint í munn og kyngja. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að gleypa allt innihaldið án þess að tryggja (sjá kafla 5.2).

### **4.3 Frábendingar**

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

Lyf sem eru öflugir P-glýkóprótein (P-gp) virkjar í þörmum (karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín og jóhannesarjurt). 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

Lífshættuleg tilvik um alvarlegan hægtaktur og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvirk meðferðaráætlanir eru notaðar í samsetningu með amíóðaróni. Hægtaktur hefur yfirleitt komið fram innan nokkurra klukkustunda eða daga en í sumum tilvikum hefur hann komið fram seinna og þá oftast innan 2 vikna eftir að meðferð við lifrabólgu er hafin.

Amíóðarón skal aðeins nota hjá sjúklingum sem fá Sovaldi þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða ef frábending er fyrir notkun þeirra.

Sé samhliða notkun amíóðaróns talin nauðsynleg er mælt með því að sjúklingar séu lagðir inn og haft sé eftirlit með hjartastarfseminni fyrstu 48 klst. samhliða notkunar og að síðan fari fram daglegt eftirlit með hjartslætti á göngudeild eða sjálfseftirlit daglega a.m.k. fyrstu 2 meðferðarvikurnar.

Vegna langs helmingunartíma amíóðaróns skal einnig hafa eftirlit með hjartastarfsemi eins og lýst er hér fyrir ofan hjá sjúklingum sem hafa hætt að nota amíóðarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun Sovaldi.

Vara skal alla sjúklinga sem nota eða hafa nýlega notað amíóðarón við einkennum hægtakts og gáttasleglarofs og ráðleggja þeim að leita læknaaðstoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

##### 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.

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

Sovaldi hefur ekki verið rannsakað í 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 4, 5 og 6 sem hafa fengið meðferð áður. 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 ríbavírini 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. módafíníl, oxkarbasepín og rifapentín) kunna að draga úr plasmabéttni sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi. Samhliða gjöf slíkra lyfja með Sovaldi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

#### Notkun hjá sjúklingum með sykursýki

Eftir að meðferð með veirulyfi með beina verkun við lifrabólguveiru C er hafin geta sjúklingar með sykursýki fundið fyrir bættri blóðsykurstjórn, sem hugsanlega getur leitt til blóðsykurlækkunar með einkennum. Fylgjast skal náið með glúkósagildum hjá sjúklingum með sykursýki þegar þeir hefja meðferð með veirulyfi með beina verkun, einkum fyrstu 3 mánuðina og breyta lyfjameðferð þeirra við sykursýki þegar það er nauðsynlegt. Upplýsa skal lækinn, sem hefur umsjá með sykursýkismeðferð sjúklingsins, þegar meðferð með veirulyfi með beina verkun er hafin.

#### Skert nýrnastarfsemi

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar. Nota má Sovaldi hjá þessum sjúklingum án skammtaáðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrreiði eru tiltæk (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2). Þegar Sovaldi er notað samhliða ríbavírini eða peginterferóni alfa/ríbavírini, skal einnig lesa samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun (CrCl) < 50 ml/mín. (sjá einnig kafla 5.2).

#### Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **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 (karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín og jóhannesarjurt) kunna að draga verulega úr plasmabéttni sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi og því er frábending fyrir notkun þeirra með Sovaldi (sjá kafla 4.3). Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar í þörmum (t.d. módafiníl, oxkarbasepín og rifapentín) 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 náíð eftirlit með INR (international normalised ratio) gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Sovaldi stendur.

#### Áhrif meðferðar með veirulyfjum með beina verkun (DAA) á lyf sem umbrotna í lifur

Breytingar á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur kann að hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna í lifur (t.d. ónæmisbælandi lyfja eins og calcineurin hemla), sem tengist úthreinsun lifrabólguveira C (HCV).

#### Aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir hvað varðar Sovaldi og lyf sem hugsanlega eru notuð samhliða eru teknar saman í töflu 5 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 5: Milliverkanir milli Sovaldi og annarra lyfja**

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
<b>ÖRVANDI LYF</b>		
Módafiníl	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Sovaldi með módafiníl er talin draga úr styrk sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf.
<b>LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>		
Amíóðarón	Áhrif á styrk amíóðaróns, og sófosbúvírs óþekkt.	Samhliða lyfjagjöf amíóðaróns með sófosbúvír-meðferðaráætlunum getur valdið alvarlegum hægtakti með einkennum. Notið aðeins ef enginn annar valkostur er fyrir hendi. Mælt er með nánu eftirliti ef lyfið er notað samhliða Sovaldi (sjá kafla 4.4 og 4.8).



Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
<b>SEGAVERNARLYF</b>		
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.
<b>KRAMPASTILLANDI LYF</b>		
Fenóbarbítal Fenýtóín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007  (VirkJun P-gp)	Frábending er fyrir notkun Sovaldi með fenóbarbítali og fenýtóíni (sjá kafla 4.3).
Karbamasepín	<i>Sófosbúvír</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C <sub>min</sub> (NA)  GS 331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (NA)  (VirkJun P-gp)	Frábending er fyrir notkun Sovaldi með karbamasepíni (sjá kafla 4.3).
Oxkarbasepín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007  (VirkJun P-gp)	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).
<b>LYF VIÐ MYKOBACTERIUM</b>		
Rifampicín <sup>f</sup> (600 mg stakur skammtur)	<i>Sófosbúvír</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C <sub>min</sub> (NA)  <i>GS-331007</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C <sub>min</sub> (NA)  (VirkJun P-gp)	Frábending er fyrir notkun Sovaldi með rifampicíni (sjá kafla 4.3).
Rifabútín	<i>Sófosbúvír</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C <sub>min</sub> (NA)  GS 331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C <sub>min</sub> (NA)  (VirkJun P-gp)	Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir Sovaldi við samhliða gjöf með rifabútíni.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
Rifapentín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007  (Virkjun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Sovaldi með rifapentíni er talin draga úr styrk sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Sovaldi. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).
<b>JURTALYF</b>		
Jóhannesarjurt	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007  (Virkjun P-gp)	Frábending er fyrir notkun Sovaldi með jóhannesarjurt (sjá kafla 4.3).
<b>HCV ANDVEIRULYF: HCV PRÓTEASAHEMLAR</b>		
Boceprevír (BOC) Telaprevír (TPV)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↑ Sófosbúvír (TPV) ↔ Sófosbúvír (BOC) ↔ GS-331007 (TPV eða BOC)	Engar upplýsingar liggja fyrir um milliverkun varðandi samhliða lyfjagjöf Sovaldi með boceprevíri eða telaprevíri.
<b>DEYFANDI VERKJALYF</b>		
Metadon <sup>f</sup> (Metadon viðhaldsmeðferð [30 til 130 mg/daglega])	<i>R-metadon</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  <i>S-metadon</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  <i>Sófosbúvír</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,95 <sup>c</sup> (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 <sup>c</sup> (1,00; 1,69) C <sub>min</sub> (NA)  <i>GS-331007</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,73 <sup>c</sup> (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 <sup>c</sup> (0,89; 1,22) C <sub>min</sub> (NA)	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða metadons er þörf þegar sófosbúvír og metadon eru notuð samhliða.
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Cíklósporín <sup>e</sup> (600 mg stakur skammtur)	<i>Cíklósporín</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C <sub>min</sub> (NA)  <i>Sófosbúvír</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C <sub>min</sub> (NA)  <i>GS-331007</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C <sub>min</sub> (NA)	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða cíklósporíns er þörf við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náði eftirlit með lyfjagjöfinni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun cíklósporíns.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
Taktrolímus <sup>c</sup> (5 mg stakur skammtur)	<p><i>Taktrolímus</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>Sófosbúvír</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C<sub>min</sub> (NA)</p>	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða taktrolímus er þörf við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náð eftirlit með lyfjagjöfnni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun taktrolímus.
<b>HIV ANDVEIRULYF: BAKRITAHEMLAR</b>		
Efavírenz <sup>f</sup> (600 mg einu sinni á dag) <sup>d</sup>	<p><i>Efavírenz</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C<sub>min</sub> 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sófosbúvír</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (NA)</p>	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða efavírenz er þörf þegar sófosbúvír og efavírenz eru notuð samhliða.
Emtricitabín <sup>f</sup> (200 mg einu sinni á dag) <sup>d</sup>	<p><i>Emtricitabín</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sófosbúvír</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (NA)</p>	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða emtricitabíns er þörf þegar sófosbúvír og emtricitabín eru notuð samhliða.
Tenófóvír dísóproxíl <sup>f</sup> (245 mg einu sinni á dag) <sup>d</sup>	<p><i>Tenófóvír</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sófosbúvír</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C<sub>min</sub> (NA)</p>	Engrar skammtaaðlögunar sófosbúvírs eða tenófóvír dísóproxíl er þörf þegar sófosbúvír og tenófóvír dísóproxíl eru notuð samhliða.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhluftall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Sovaldi
Rilpivírín <sup>f</sup> (25 mg einu sinni á dag)	<p><i>Rilpivírín</i>  ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,97; 1,15)  ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09)  ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sófosbúvír</i>  ↑ C<sub>max</sub> 1,21 (0,90; 1,62)  ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27)  C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i>  ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,99; 1,14)  ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04)  C<sub>min</sub> (NA)</p>	Engrar skammtaáðlögunar sófosbúvírs eða rilpivíríns er þörf þegar sófosbúvír og rilpivírín eru notuð samhliða.
<b>HIV ANDVEIRULYF: HIV PRÓTEASAHEMLAR</b>		
Darunavír örvað með ritonavír <sup>f</sup> (800/100 mg einu sinni á dag)	<p><i>Darunavír</i>  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01)  ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00)  ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sófosbúvír</i>  ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92)  ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)  C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i>  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05)  ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)  C<sub>min</sub> (NA)</p>	Engrar skammtaáðlögunar sófosbúvírs eða darunavírs (örvað með ritonavíri) er þörf þegar sófosbúvír og darunavír eru notuð samhliða.
<b>HIV ANDVEIRULYF: INTEGRASAHEMLAR</b>		
Raltegravír <sup>f</sup> (400 mg tvisvar á dag)	<p><i>Raltegravír</i>  ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75)  ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91)  ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sófosbúvír</i>  ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08)  ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)  C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i>  ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,20)  ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08)  C<sub>min</sub> (NA)</p>	Engrar skammtaáðlögunar sófosbúvírs eða raltegravírs er þörf þegar sófosbúvír og raltegravír eru notuð samhliða.

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

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

- Meðalhluftfall (90% CI) lyfjahvarfa lyfs sem gefið er samhliða, með/án sófosbúvírs og meðalhluftfall sófosbúvírs og GS-331007 með/án lyfs sem gefið er samhliða. Engin áhrif = 1,00
- Allar rannsóknir á milliverkunum sem framkvæmdar voru á heilbrigðum sjálfboðaliðum
- Samanburður byggður á sögulegum samanburðarhóp
- Gefið sem Atripla
- Lífjafngildismörk 80%-125%
- Jafngildismörk 70%-143%

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Þegar Sovaldi er notað ásamt ríbavírini eða peginterferóni alfa/ríbavírini 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 fösturdaða hjá öllum dýrategundum sem útsettar hafa verið fyrir ríbavírini (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 ríbavírinn. Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn.

##### Meðganga

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

Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Engin áhrif á þroska fösturs 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 ríbavírinn er gefið samhliða sófosbúvíri, gilda frábendingar varðandi notkun ríbavírins á meðgöngu (sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn).

##### Brjóstgjöf

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

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

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungabörn. Þess vegna eiga konur sem hafa barn á brjósti 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 hjá fullorðnum

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

Sovaldi hefur 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 sjúklingum sem fengu sófosbúvír og ríbavírinn eða sófosbúvír, ríbavírinn og peginterferón alfa voru þreyta, höfuðverkur, ógleði og svefnleysi.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Vart hefur orðið við eftirfarandi aukaverkanir með sófosbúvíri samhliða ríbavírini eða peginterferóni alfa og ríbavírini (Tafla 6). 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 6: Lyfjaaukaverkanir sem komið hafa fram með sófosbúvíri samhliða ríbavírini eða peginterferóni alfa og ríbavírini**

Tíðni	SOFA + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra:</i>		
Algengar	nefkoksbólga	
<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 <sup>d</sup>	minnkuð matarlyst
Algengar		þyngdartap
<i>Gedræn vandamál:</i>		
Mjög algengar	svefnleysi	svefnleysi
Algengar	þunglyndi	þunglyndi, kvíði, óróleiki
<i>Taugakerfi:</i>		
Mjög algengar	höfuðverkur	sundl, höfuðverkur
Algengar	athyglisröskun	mígreni, minnisskerðing, athyglisröskun
<i>Augu:</i>		
Algengar		þokusýn

Tíðni	SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<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, þirringur	hrollur, þreyta, influensulíkur sjúkdómur, þirringur, verkur, sótthiti
Algengar	sótthiti, þróttleysi	verkur fyrir brjósti, þróttleysi

a. SOF = sófosbúvír; b. RBV = ríbavírinn; c. PEG = peginterferón alfa; d. Minnkuð matarlyst kom fram sem aukaverkun vegna Sovaldi þegar það var gefið í samsettri meðferð með ríbavírinn-mixtúru fyrir börn á aldrinum 3 til <12 ára

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Hjartsláttartruflanir*

Tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar meðferðir með sófosbúvír eru notaðar samhliða amíóðaróni og/eða öðrum lyfjum sem minnka hjartsláttarhraða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### *Húð*

Tíðni ekki þekkt: Stevens-Johnson heilkenni

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

#### *Samhliða sýking HIV/HCV*

Öryggisupplýsingar varðandi sófosbúvír og ríbavírinn hjá fullorðnum sjúklingum 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 fullorðnum sjúklingum 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).

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Sófosbúvír í fastri skammtasamsetningu með ledipasvíri var gefið 18 sjúklingum með skorpulifur af arfgerð 1 og alvarlega skerta nýrnastarfsemi í 12 vikur í opinni rannsókn (rannsókn 0154). Öryggi sófosbúvírs í fastri skammtasamsetningu með ledipasvíri eða velpatasvíri hefur verið rannsakað hjá 154 sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar (rannsókn 4062 og rannsókn 4063). Við þessar aðstæður er útsetning fyrir sófosbúvír umbrotsefninu GS-331007 aukin 20-falt og var hærri en þéttni þar sem aukaverkanir hafa komið fram í forklínískum rannsóknum. Þetta takmarkaða klíníska öryggisgagnasafn sýndi ekki greinilega hækkun á tíðni aukaverkana og dauðsfalla miðað við það sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með lokastigs nýrnabilun.

#### *Fullorðnir lifrarígræðsluþegar*

Öryggisupplýsingar varðandi sófosbúvír og ríbavírinn hjá fullorðnum 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

lækkun blóðrauða við meðferð mjög algeng, en 32,5% (13/40 sjúklingar) sýndu lækkun blóðrauða niður í < 10 g/dl og 1 af þeim sýndi einnig lækkun niður í < 8,5 g/dl. Átta sjúklingar (20%) fengu epóetín og/eða blóðskortslyf. Hjá 5 sjúklingum (12,5%) var notkun rannsóknarlyfsins hætt, henni breytt eða hlé gert á henni vegna aukaverkana.

#### *Börn*

Upplýsingar um öryggi og verkun Sovaldi hjá börnum 3 ára og eldri byggjast á gögnum um 106 sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Sovaldi og ríbavírini í 12 vikur (sjúklingar með arfgerð 2) og 24 vikur (sjúklingar með arfgerð 3) í 2. stigs, opinni, klínískri rannsókn. Ekki hefur orðið vart við neinar aukaverkanir sem tengjast sérstaklega Sovaldi. Aukaverkanirnar sem komu fram voru í samræmi við þær sem komu fram í klínískum rannsóknum á Sovaldi ásamt ríbavírini hjá fullorðnum (sjá töflu 6). Minnkuð matarlyst kom fram sem mjög algeng aukaverkun vegna Sovaldi þegar það var gefið í samsettri meðferð með ríbavírín-mixtúru fyrir börn á aldrinum 3 til <12 ára.

#### 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 Ofskömmun**

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 ofskömmun Sovaldi. Ef ofskömmun verður þarf að hafa eftirlit með sjúklingi hvað varðar merki um eitruverkanir. Meðferð vegna ofskömmunar 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: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf með beina verkun á veirur; ATC-flokkur: J05AP08

#### 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 lyfjafraðilega virkt úridínhlíðstæðuþrífosfat (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<sub>50</sub>) 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.

#### Virgni gegn veirum

Í prófum á HCV afritum var hrifstyrkur (EC<sub>50</sub>) 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<sub>50</sub> sófosbúvírs gegn



blendningsafritum 1b sem fólu í sér NS5B af arfgerð 2b, 5a eða 6a var sem nam 0,014 til 0,015  $\mu\text{M}$ . Meðal  $\pm$  SD  $\text{EC}_{50}$  sófosbúvírs gegn blendningsafritum sem fólu í sér NS5B raðir úr klínískum stofnum var  $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$  hvað varðar arfgerð 1a ( $n = 67$ ),  $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$  hvað varðar arfgerð 1b ( $n = 29$ ),  $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$  hvað varðar arfgerð 2 ( $n = 15$ ) og  $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$  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 – fullorðnir*

Í safngreiningu á 991 sjúklingi sem fékk sófosbúvír í 3. stigs rannsóknum gátu 226 sjúklingar 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 sjúklingunum 226 með upplýsingar um djúpa raðgreiningu (viðmiðunargildi mælingar var 1%) hjá 221 af þessum sjúklingum. Skiptihvarf S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri greindist ekki hjá neinum af þessum sjúklingum 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  $\text{EC}_{50}$  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 sjúklingum sem voru sýktir af HCV af arfgerð 3 í 3. stigs klínískum rannsóknum. Engin breyting kom fram á svipgerðarnæmi gagnvart sófosbúvíri eða ribavírini 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

### *Fullorðnir*

NS5B raðir við grunnviðmið voru fengnar hjá 1.292 sjúklingum 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 tölfræðilega marktæka tengingu á milli þess að HCV NS5B afbrigði væri til staðar við grunnviðmið og meðferðarárangur.

### *Börn*

NS5B afbrigði sem tengjast ónæmi höfðu ekki áhrif á niðurstöður meðferðar; allir sjúklingar sem voru með NS5B afbrigði sem tengjast ónæmi gegn núnkleósíðahemlum við grunnviðmið náðu varanlegri veirusvörun (SVR, *sustained virologic response*) eftir meðferð með sófosbúvíri.

## 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 beinvirkum andveirulyfjum með aðra 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 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerðum 1 til 6. Ein rannsókn var framkvæmd á sjúklingum 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 sjúklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 2 eða 3, samhliða ríbavírini, og þar af var ein framkvæmd á sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð, ein á sjúklingum sem ekki þoldu interferón, voru ekki tækir í meðferð eða vildu ekki taka þátt, ein á sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með interferóni og ein á öllum sjúklingum óháð fyrri meðferðarsögu eða hæfni til að fá meðferð með interferóni. Sjúklingarnir í þessum rannsóknum voru með tempraðan lifrarsjúkdóm, þ.m.t. skorpulifur. 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 skipt í tvo aðskilda skammta 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 svörum).

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 magngreiningarmörkin (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 sjúklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1, 4, 5 og 6

#### *Fullorðnir sjúklingar 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 sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 4, 5 eða 6 sem höfðu ekki fengið meðferð áður.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra sjúklinga (n = 327) var 54 ár (á bilinu: 19 til 70); 64% sjúklinga voru karlkyns; 79% voru hvítir; 17% voru svartir; 14% af rómönskum uppruna; meðal líkamsþyngdarstuðull var 29 kg/m<sup>2</sup> (á bilinu: 18 til 56 kg/m<sup>2</sup>); 78% voru með HCV RNA grunnviðmið yfir 6 log<sub>10</sub> a.e./ml; 17% voru með skorpulifur; 89% voru með HCV arfgerð 1 og 11% voru með HCV arfgerð 4, 5 eða 6. Tafla 7 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins sem fékk sófosbúvír + peginterferón alfa + ríbavírinn.

#### **Tafla 7: Svörunartíðni í rannsókninni NEUTRINO**

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

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

b. Annað felur í sér sjúklinga 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 8.

**Tafla 8: SVR12 tíðni fyrir valda undirhópa í NEUTRINO**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 vikur (n = 327)</b>
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 sjúklingar með HCV-sýkingu af arfgerð 6 í þessari rannsókn náðu SVR12.

Klínískar rannsóknir á sjúklingum 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 sjúklingum 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. Sjúklingum 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<sub>10</sub> a.e./ml miðað við ≥ 6 log<sub>10</sub> a.e./ml). Sjúklingar með arfgerð 2 eða 3 voru teknir í rannsóknina í hlutfallinu u.þ.b. 1:3.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra sjúklinga (n = 499) var 50 ára (á bilinu: 19 til 77); 66% sjúklinga voru karlkyns; 87% voru hvítir; 3% voru svartir; 14% af rómönskum uppruna; meðal líkamsþyngdarstuðull var 28 kg/m<sup>2</sup> (á bilinu: 17 til 52 kg/m<sup>2</sup>); 57% voru með gildi HCV RNA grunnviðmiðs yfir 6 log<sub>10</sub> a.e./ml; 20% voru með skorpulífur; 72% voru með HCV arfgerð 3. Tafla 9 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins með sófosbúvíri + ríbavírini og peginterferóni alfa + ríbavírini.

**Tafla 9: Svörunartíðni í rannsókninni FISSION**

	<b>SOF+RBV 12 vikur (n = 256)<sup>a</sup></b>	<b>PEG+RBV 24 vikur (n = 243)</b>
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 sjúklinga án SVR12		
Veirufræðilegur meðferðarrestur	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Bakslag <sup>b</sup>	30% (76/252)	21% (46/217)
Annað <sup>c</sup>	3% (8/256)	7% (17/243)

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

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

c. Annað felur í sér sjúklinga 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 fyrirfram ákveðið viðmið um tölfræðilegt jafngildi.

Svörunartíðni sjúklinga með skorpulífur við grunnviðmið kemur fram í töflu 10 eftir HCV arfgerð.

**Tafla 10: SVR12 tíðni eftir skorpulífur og arfgerð í rannsókninni FISSION**

	Arfgerð 2		Arfgerð 3	
	SOF+RBV 12 vikur (n = 73) <sup>a</sup>	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 sjúklinga 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 ribavírini (n = 207) samanborið við lyfleysu (n = 71) hjá sjúklingum sem ekki þola interferón, eru ekki tækir í meðferð eða ekki viljugir til þátttöku. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 3:1 og lagskipt eftir skorpulífur (með vs. án).

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra sjúklinga (n = 278) var 54 ár (á bilinu: 21 til 75); 54% sjúklinga voru karlkyns; 91% voru hvítir; 5% voru svartir; 11% af rómönskum uppruna; meðallíkamsþyngdarstuðull var 28 kg/m<sup>2</sup> (á bilinu: 18 til 53 kg/m<sup>2</sup>); 70% voru með gildi HCV RNA grunnviðmiðs yfir 6 log<sub>10</sub> a.e./ml; 16% voru með skorpulífur; 49% voru með HCV arfgerð 3. Hlutfall sjúklinga sem ekki þöldu interferón, voru ekki tækir í meðferð eða ekki viljugir til þátttöku var 9%, 44% og 47%, í þessari röð. Flestir sjúklingar höfðu ekki fengið neina meðferð við HCV áður (81,3%). Tafla 11 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins með sófosbúvíri + ribavírini og lyfleysu.

**Tafla 11: Svörunartíðni í rannsókninni POSITRON**

	SOF+RBV 12 vikur (n = 207)	Lyfleysa 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 sjúklinga án SVR 12		
Veirufræðilegur meðferðarrestur	0/207	97% (69/71)
Bakslag <sup>a</sup>	20% (42/205)	0/0
Annað <sup>b</sup>	2% (4/207)	3% (2/71)

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

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

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

Tafla 12 sýnir greiningu á undirhópum eftir arfgerð og flokkun með tilliti til skorpulífrar og ástæðu fyrir að ekki var hægt að beita interferón meðferð.

**Tafla 12: SVR12 tíðni fyrir valda undirhópa eftir arfgerð í POSITRON**

	SOF+RBV 12 vikur	
	Arfgerð 2 (n = 109)	Arfgerð 3 (n = 98)
Skorpulífur		
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 ribavírini hjá sjúklingum sem ekki náðu SVR með fyrri meðferð sem fóll í sér interferón (bakslag og skortur á svörun). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og lagskipt eftir skorpulífur (með vs. án) og HCV arfgerð (2 vs. 3).

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra sjúklinga (n = 201) var 56 ár (á bilinu: 24 til 70); 70% sjúklinga voru karlkyns; 87% voru hvítir; 3% voru svartir; 9% af rómönskum uppruna; meðal líkamsþyngdarstuðull var 29 kg/m<sup>2</sup> (á bilinu: 19 til 44 kg/m<sup>2</sup>); 73% voru með gildi HCV RNA grunnviðmiðs yfir 6 log<sub>10</sub> a.e./ml; 34% voru með skorpulífur; 63% voru með HCV arfgerð 3; 75% höfðu áður fengið bakslag. Tafla 13 sýnir svörunartíðni meðferðarhópsins með sófosbúvíri + ribavírini í 12 vikur og 16 vikur.

**Tafla 13: Svörunartíðni í rannsókninni FUSION**

	SOF+RBV 12 vikur (n = 103) <sup>a</sup>	SOF+RBV 16 vikur (n = 98) <sup>a</sup>
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 sjúklinga án SVR12		
Veirufræðilegur meðferðarrestur	0/103	0/98
Bakslag <sup>b</sup>	48% (49/103)	29% (28/98)
Annað <sup>c</sup>	3% (3/103)	0/98

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

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

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

Tafla 14 sýnir greiningu á undirhópum eftir arfgerð með tilliti til skorpulífur og svörun við fyrri meðferð við HCV.

**Tafla 14: 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)

	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)
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 sófosbúvir 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 sjúklingar 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 sjúklingar með HCV af arfgerð 2 héldu áfram að fá sófosbúvir og ríbavírinn í 12 vikur, á meðan meðferð sjúklinga með HCV af arfgerð 3 var framlengd í 24 vikur. Ellefu sjúklingar með HCV af arfgerð 3 höfðu þegar lokið meðferð með sófosbúvíri og ríbavírini í 12 vikur þegar breytingin fór fram.

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra sjúklinga (n = 419) var 51 ár (á bilinu: 19 til 74); 60% sjúklinga voru karlkyns; líkamsþyngdarstuðull var 25 kg/m<sup>2</sup> (á bilinu: 17 til 44 kg/m<sup>2</sup>); HCV RNA grunnviðmið var 6,4 log<sub>10</sub> a.e./ml; 21% voru með skorpulífur; 78% voru með HCV arfgerð 3; 65% höfðu áður fengið bakslag. Tafla 15 sýnir svörunartíðni meðferðarhópanna með sófosbúvíri + ríbavírini í 12 vikur og 24 vikur.

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

**Tafla 15: 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 sjúklinga án SVR12			
Veirufræðilegur meðferðarrestur	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Bakslag <sup>a</sup>	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Annað <sup>b</sup>	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

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

b. Annað felur í sér sjúklinga 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 og útsetningu fyrir HCV meðferð.

**Tafla 16: SVR12 tíðni fyrir valda undirhópa eftir arfgerð í rannsókninni VALENCE**

	<b>Arfgerð 2 SOF+RBV 12 vikur (n = 73)</b>	<b>Arfgerð 3 SOF+RBV 24 vikur (n = 250)</b>
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

*Fullorðnir 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 sjúklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1, 2 eða 3 og samhliða HIV-1 sýkingu. Sjúklingar af arfgerð 2 og 3 höfðu annaðhvort fengið meðferð áður eða ekki, en sjúklingar af arfgerð 1 höfðu ekki áður fengið meðferð. Meðferð stóð í 12 vikur hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður með HCV-sýkingu af arfgerð 2 eða 3, og í 24 vikur hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður með HCV-sýkingu af arfgerð 3 og einnig hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1. Sjúklingarnir fengu 400 mg sófosbúvír og ríbavírinn byggt á þyngd (1.000 mg hjá sjúklingum sem vógu < 75 kg og 1.200 mg hjá sjúklingum sem vógu ≥ 75 kg). Sjúklingarnir voru ýmist ekki í meðferð gegn retróveirum og með CD4+ frumutalningu > 500 frumur/mm<sup>3</sup> eða þeir voru með veirufræðilega bælt HIV-1 og CD4+ frumutalningu > 200 frumur/mm<sup>3</sup>. 95% sjúklinga fengu andretróveirumeðferð þegar þeir hófu þátttöku. Bráðabirgðagögn um SVR12 liggja fyrir um 210 sjúklinga.

Tafla 17 sýnir svörunartíðni eftir arfgerð og útsetningu fyrir HCV meðferð.

**Tafla 17: Svörunartíðni í rannsókninni PHOTON-1**

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

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

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

Tafla 18 sýnir greiningu á undirhópum eftir arfgerð með tilliti til skorpulifur.

**Tafla 18: 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 skorpulifrar	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Með skorpulifur	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*).

#### Fullorðnir sjúklingar sem bíða eftir lifrarígræðslu- Rannsókn 2025

Sófosbúvír var rannsakað hjá HCV sýktum sjúklingum 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). Burtséð frá arfgerð fengu HCV sýktir sjúklingar, með lifrarfrumukrabbamein (HCC) sem stenst 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 sjúklingi sem fékk sófosbúvír og ríbavírinn; meirihluti sjúklinga var með HCV arfgerð 1, 44 sjúklingar voru með CPT af flokki A og 17 sjúklingar voru með CPT af flokki B. Af þessum 61 sjúklingi gengust 44 sjúklingar undir lifrarígræðslu eftir allt að 48 vikna meðferð með sófosbúvíri og ríbavírinni; 41 var með HCV RNA < LLOQ þegar ígræðslan fór fram. Veirufæðileg svörunartíðni fyrstu 41 sjúklinganna sem fengu ígræðslu með HCV RNA < LLOQ kemur fram í töflu 19. 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 19: Veirusvörun eftir ígræðslu hjá sjúklingum með HCV RNA < LLOQ þegar ígræðslan fór fram**

	Vika 12 eftir ígræðslu (pTVR) <sup>b</sup>
Veirusvörun hjá tækum sjúklingum <sup>a</sup>	23/37 (62%)

a. Tækir sjúklingar eru skilgreindir sem þeir sem hafa náð tilteknum tímapunti 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.

#### Fullorðnir lifrarígræðsluþegar - Rannsókn 0126

Sófosbúvír var rannsakað í opinni klínískri rannsókn þar sem metin voru öryggi og verkun 24 vikna meðferðar með sófosbúvíri og ríbavírinni hjá lifrarígræðsluþegum með langvinna lifrabólgu C. Tækir sjúklingar voru ≥ 18 ára og höfðu gengist undir lifrarígræðslu 6 til 150 mánuðum fyrir skimun. Sjúklingarnir voru með HCV RNA ≥ 10<sup>4</sup> a.e./ml við skimun og höfðu skráð merki um langvinna HCV sýkingu fyrir ígræðslu. Upphafsskammtur ríbavírins var 400 mg og var gefinn í skiptum daglegum skammti. Ef sjúklingar viðhéldu blóðrauðagildum ≥ 12 g/dl var skammtur ríbavírins 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 sjúklingum sem voru < 75 kg, 1.200 mg daglega hjá sjúklingum sem voru ≥ 75 kg). Miðgildi ríbavírinn skammts var 600 mg-800 mg daglega á vikum 4-24.

Fjörtíu sjúklingar (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%) sjúklingum 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 sjúklingar sem náðu SVR12 náðu SVR24 og SVR48.



Yfirlit yfir árangur eftir meðferðaráætlun og meðferðarlengd, samanburður þvert á rannsóknir

Eftirfarandi töflur (Tafla 20 til Tafla 23) sýna gögn úr 2. og 3. stigs rannsóknum sem skipta máli við skömmtun til að auðvelda læknum ákvörðun bestu meðferðaráætlunar fyrir einstaka sjúklinga.

**Tafla 20: 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 <sup>a</sup> (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 <sup>b</sup> og 11-1-0258 <sup>b</sup> )	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun <sup>c</sup>	65% (104/159)
		Arfgerð 1a <sup>c</sup>	69% (84/121)
		Arfgerð 1b <sup>c</sup>	53% (20/38)
		Án skorpulifrar <sup>c</sup>	68% (100/148)
		Með skorpulifur <sup>c</sup>	36% (4/11)

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

- 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 (fyrrí meðferðarbrestur við meðferð með peginterferón alfa og ribavírini, langt gengna bandvefsmýndun/skorpulifur, hátt veirumagn við grunnviðmið, eru svartir, hafa veiru af arfgerð IL28B non CC).
- Um er að ræða könnunar- eða 2. stigs rannsóknir. Túlka skal niðurstöður með varúð þar sem fjöldi einstaklinga er lítil og val sjúklinga getur haft áhrif á SVR tíðni.
- Samanteknar upplýsingar úr báðum rannsóknum.

**Tafla 21: 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)
Þöndu 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)

Sjúklingahópur (Rannsóknarnúmer/heiti)	Meðferðaráætlun/lengd	Undirhópur	SVR12 tíðni % (n/N)
Ekki fengið meðferð áður og 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 og með HIV-smit (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun <sup>a</sup>	93% (14/15)
		Án skorpulifrar <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Með skorpulifur <sup>a</sup>	100% (2/2)
Ekki fengið meðferð áður (ELECTRON <sup>b</sup> og PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun <sup>c</sup>	96% (25/26)
Fengið meðferð áður (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	96% (22/23)
		Án skorpulifrar	100% (9/9)
		Með skorpulifur	93% (13/14)

n = fjöldi sjúklinga með SVR12 svörun; N = heildarfjöldi sjúklinga 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 lítil 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 22: Meðferðarárangur eftir meðferðaráætlun og meðferðarlengd, samanburður þvert á rannsókni 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)
Þöndu 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)
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 samhliða 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 samhliða HIV-sýkingu (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 vikur	Heildarsvörun <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Án skorpulifrar <sup>a</sup>	100% (8/8)
		Með skorpulifur <sup>a</sup>	80% (4/5)
Ekki fengið meðferð áður (ELECTRON <sup>b</sup> og PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun <sup>c</sup>	97% (38/39)
Fengið meðferð áður (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 vikur	Heildarsvörun	83% (20/24)
		Án skorpulifrar	83% (10/12)
		Með skorpulifur	83% (10/12)

n = fjöldi sjúklinga með SVR12 svörun; N = heildarfjöldi sjúklinga 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 lítil 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 23: Meðferðarárangur eftir meðferðaráætlun og meðferðarlengd, samanburður þvert á rannsóknir 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 skorpulifrar	100% (33/33)
		Með skorpulifur	50% (1/2)

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

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Rannsókn 0154 var opin klínísk rannsókn þar sem öryggi og verkun 24 vikna meðferðar með sófosbúvíri í samsettri meðferð með ribavírini var metin hjá 20 sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1 eða 3 með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem ekki krefst skilunar. Eftir meðferð með 200 mg eða 400 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini var hlutfall SVR12 hjá sjúklingum með ESRD 40% og 60%, í sömu röð. Öryggi og verkun 12 vikna meðferðar með ledipasvíri/sófosbúvíri hjá 18 sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 1 með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem ekki krefst skilunar var einnig rannsakað í rannsókn 0154. Við upphaf rannsóknar voru tveir sjúklingar með skorpulifur og meðalgildi eGFR var 24,9 ml/mín. (á bilinu: 9,0-39,6). SVR12 náðist hjá 100% (18/18) sjúklinga sem fengu meðferð með ledipasvíri/sófosbúvíri.

Rannsókn 4063 var opin rannsókn þar sem föst skammtasamsetning sófosbúvírs og ledipasvírs var metin hjá 95 sjúklingum með HCV-sýkingu og lokastig nýrnabilunar sem krefst skilunar. Hlutfall SVR hjá 8, 12 og 24 vikna meðferðarhópunum sem fengu ledipasvír/sófosbúvír var 93% (42/45), 100% (31/31) og 79% (15/19), í sömu röð. Af sjúklingunum sjö sem náðu ekki SVR12 fékk enginn veirufræðilegan meðferðarrest eða bakslag.

Rannsókn 4062 var opin rannsókn þar sem föst skammtasamsetning sófosbúvírs og velpatasvírs var metin hjá 59 sjúklingum með HCV-sýkingu og lokastig nýrnabilunar sem krefst skilunar. Hlutfall SVR var 95% (56/59); af sjúklingunum þremur sem náðu ekki SVR12 hafði einn lokið meðferð með sófosbúvíri ásamt velpatasvíri og fékk bakslag.

#### *Börn*

Verkun sófosbúvírs hjá HCV-sýktum sjúklingum 3 ára og eldri var metin í 2. stigs, opinni, klínískri rannsókn sem 106 sjúklingar með arfgerð 2 (n = 31) eða arfgerð 3 (n = 75) af langvinnri HCV-sýkingu voru skráðir í. Sjúklingar með HCV-sýkingu af arfgerð 2 eða 3 í rannsókninni voru meðhöndlaðir með sófosbúvíri ásamt ribavírini í 12 eða 24 vikur, í sömu röð.

#### *Sjúklingar á aldrinum 12 til <18 ára:*

Verkun sófosbúvírs var metin hjá 52 sjúklingum á aldrinum 12 til <18 ára með arfgerð 2 (n = 13) eða arfgerð 3 (n = 39) af HCV-sýkingu. Miðgildi aldurs var 15 ár (á bilinu: 12 til 17); 40% sjúklinganna voru kvenkyns; 90% voru hvítir, 4% voru svartir og 2% asískir; 4% voru af rómönskum uppruna; meðalþyngd var 60,4 kg (á bilinu: 29,6 til 75,6 kg); 17% höfðu áður fengið meðferð; 65% höfðu HCV RNA gildi hærra eða jafnt og 800.000 a.e./ml sem grunnviðmið; og enginn sjúklingur hafði staðfesta skorpulifur. Meirihluti sjúklinga (69%) hafði smitast með lóðréttu smiti).

Hlutfall þeirra sem náðu SVR12 var 98% í heildina (100% [13/13] hjá sjúklingum með arfgerð 2 og 97% [38/39] hjá sjúklingum með arfgerð 3). Enginn sjúklingur fékk veirufræðilegan brest eða bakslag meðan á meðferðinni stóð; Einn sjúklingur með HCV-sýkingu af arfgerð 3 náði SVR4 en kom ekki aftur í SVR12 vitjunina.

#### *Sjúklingar á aldrinum 6 til <12 ára:*

Verkun sófosbúvírs var metin hjá 41 sjúklingi á aldrinum 6 til <12 ára með arfgerð 2 (n = 13) eða arfgerð 3 (n = 28) af HCV-sýkingu. Miðgildi aldurs var 9 ár (á bilinu: 6 til 11); 73% sjúklinganna voru kvenkyns; 71% voru hvítir og 20% asískir; 15% voru af rómönskum uppruna; meðallíkamsþyngd var 33,7 kg (á bilinu: 15,1 til 80,0 kg); 98% höfðu ekki áður fengið meðferð; 46% höfðu HCV RNA gildi hærra eða jafnt og 800.000 a.e./ml sem grunnviðmið; og enginn sjúklingur hafði staðfesta skorpulifur. Meirihluti sjúklinga (98%) hafði smitast með lóðréttu smiti).

Hlutfall þeirra sem náðu SVR12 var 100% (100% [13/13] hjá sjúklingum með arfgerð 2 og 100% [28/28] hjá sjúklingum með arfgerð 3). Enginn sjúklingur fékk veirufræðilegan brest eða bakslag meðan á meðferðinni stóð.

#### *Sjúklingar á aldrinum 3 til <6 ára:*

Verkun sófosbúvírs var metin hjá 13 sjúklingum á aldrinum 3 til <6 ára með arfgerð 2 (n = 5) eða arfgerð 3 (n = 8) af HCV-sýkingu. Miðgildi aldurs var 4 ár (á bilinu: 3 til 5); 77% sjúklinganna voru kvenkyns; 69% voru hvítir, 8% voru svartir og 8% asískir; 8% voru af rómönskum uppruna; meðallíkamsþyngd var 16,8 kg (á bilinu: 13,0 til 19,2 kg); 100% höfðu ekki áður fengið meðferð; 23% höfðu HCV RNA gildi hærra eða jafnt og 800.000 a.e./ml sem grunnviðmið; og enginn sjúklingur hafði staðfesta skorpulífur. Meirihluti sjúklinga (85%) hafði smitast með lóðréttu smiti).

Hlutfall þeirra sem náðu SVR12 var 92% í heildina (80% [4/5] hjá sjúklingum með arfgerð 2 og 100% [8/8] hjá sjúklingum með arfgerð 3). Enginn sjúklingur fékk veirufræðilegan brest eða bakslag meðan á meðferðinni stóð; Einn sjúklingur með HCV-sýkingu af arfgerð 2 hætti í rannsókninni eftir þrjú daga vegna óvenjulegs bragðs af lyfinu og kom ekki aftur í eftirmeðferð í viku 12.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Sófosbúvír er nukleótíðaförlyf sem umbrotnar 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

Lyfjahvörf sófosbúvírs og megin umbrotsefnisins GS-331007 voru metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjúklingum og hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C. Í kjölfar inntöku frásogaðist sófosbúvír hratt og hámarks plasmáþéttni kom fram ~0,5-2 klst. eftir skömmtun, burtséð frá skammtastærð. Hámarks plasmáþéttni GS-331007 kom fram 2 til 4 klst. eftir skömmtun. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerðum 1 til 6 (n = 986), reyndist AUC<sub>0-24</sub> 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 AUC<sub>0-24</sub> 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 frásögshraða 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 [<sup>14</sup>C]-sófosbúvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall <sup>14</sup>C-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva u.þ.b. 0,7.

## Umbrot

Sófosbúvír umbrotnar verulega í lifur og myndar lyfjafræðilega virkt núkleósíðahliðstæðuþrífosfat 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 núkleótíðbindipróteins 1 (HINT1) og síðan fyrir tilstilli fosfórunar af völdum tillífunarleiðar þýmídín núkleótíða. Affosfórun veldur myndun núkleósíðaumbrotsefnisins 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 [<sup>14</sup>C]-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 lögðu að mólþyngd), í þessari röð.

## Brotthvarf

Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [<sup>14</sup>C]-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 sófosbúvír 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 sjúklingum 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 sjúklingum sem voru 65 ára og eldri.

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

### *Skert nýrnastarfsemi*

Yfirlit yfir áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007 samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, samkvæmt lýsingu í textanum hér að neðan, er að finna í töflu 24.

**Tafla 24: Áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu (AUC) fyrir sófosbúvíri og GS-331007 samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi**

	HCV-neikvæðir einstaklingar				HCV-sýktir einstaklingar		
	Vægt skert nýrnastarfsemi (eGFR $\geq 50$ og $< 80$ ml/mín./1,73 m <sup>2</sup> )	Í meðallagi alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR $\geq 30$ og $< 50$ ml/mín./1,73 m <sup>2</sup> )	Alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR $< 30$ ml/mín./1,73 m <sup>2</sup> )	Lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar		Alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR $< 30$ ml/mín./1,73 m <sup>2</sup> )	Lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar
				Skömmtun 1 klst. fyrir skilun	Skömmtun 1 klst. eftir skilun		
Sófosbúvír	1,6-föld ↑	2,1-föld ↑	2,7-föld ↑	1,3-föld ↑	1,6-föld ↑	~2-föld ↑	1,9-föld ↑
GS-331007	1,6-föld ↑	1,9-föld ↑	5,5-föld ↑	$\geq 10$ -föld ↑	$\geq 20$ -föld ↑	~7-föld ↑	21-föld ↑

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með vægt (eGFR  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/mín./1,73m<sup>2</sup>), í meðallagi alvarlega (eGFR  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>), alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR  $< 30$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og sjúklingum með lokastigs nýrnabilun (ESRD) sem krefst blóðskilunar í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri samanborið við fullorðna sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR  $> 80$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>). GS-331007 er fjarlægð á skilvirkan hátt með blóðskilun með útdráttarstuðli sem er um það bil 53%. Eftir stakan 400 mg skammt af sófosbúvíri, fjarlægði 4 klst. blóðskilun 18% af gefnum sófosbúvír skammti.

Hjá HCV-sýktum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fengu meðferð með 200 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini (n=10) eða 400 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini (n=10) í 24 vikur eða 90/400 mg af ledipasvíri/sófosbúvíri (n=18) í 12 vikur, voru lyfjahlvörf sófosbúvírs og GS-331007 í samræmi við það sem kom fram hjá HCV-neikvæðum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahlvörf sófosbúvírs og GS-331007 voru rannsökuð hjá HCV-sýktum fullorðnum sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar sem fengu meðferð með ledipasvíri/sófosbúvíri (n=94) í 8, 12 eða 24 vikur eða sófosbúvíri/velpatasvíri (n=59) í 12 vikur og borin saman við sjúklinga sem ekki höfðu skerta nýrnastarfsemi í 2./3. stigs rannsóknum á ledipasvíri/sófosbúvíri og sófosbúvíri/velpatasvíri (sjá kafla 4.4).

#### Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð í kjölfar 7 daga skömmtunar 400 mg sófosbúvírs hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, voru AUC<sub>0-24</sub> gildi fyrir sófosbúvír 126% og 143% hærri við meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, en AUC<sub>0-24</sub> gildi fyrir GS-331007 voru 18% og 9% hærri, í þessari röð. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá fullorðnum HCV sýktum sjúklingum 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 lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### Börn

Útsetning fyrir sófosbúvíri og GS-331007 hjá börnum 3 ára og eldri var svipuð og hjá fullorðnum í 2./3. stigs rannsóknum eftir gjöf sófosbúvírs. Lyfjahlvörf sófosbúvírs og GS-331007 hjá börnum  $< 3$  ára hafa ekki verið staðfest. (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 eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum, ollu stórir skammtar af 1:1 fjölhverfublöndu aukaverkunum á lifur (hundar) og hjarta (rottur) og aukaverkunum 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 aukaverkunum 29 sinnum (rottur) og 123 sinnum (hundar) meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri. Ekkert kom fram varðandi lifur eða hjarta í rannsóknum á langvinnum eiturverkunum við útsetningu sem var 9 sinnum (rottur) og 27 sinnum (hundar) meiri en klínísk útsetning.

Sófosbúvír olli ekki eiturverkunum á erfðaeftni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eítillfrumur 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 (mús) 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 meiri en væntanleg klínísk sú útsetning. 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**

#### Kyrniskjarnar

Laktósaeinhýdrat  
Örkristallaður sellúlósi  
Króskarmellósanatríum  
Hýdroxýprópýl sellúlósi  
Vatnsfrí silíkonkvoða  
Natríumsterýlfúmarat

## Filmuhúð

Hýprómellósi  
Makrógól 400  
Aminó metakrýlatsamfjöllida  
Talkúm  
Sterínsýra  
Natríumlárýlsúlfat  
Vatnsfrí silíkonkvoða

### **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 fláts og innihald**

Sovaldi kynni til inntöku, 150 mg og 200 mg, kemur í pólýester/ál/pólýetýlenfilmu skammtapokum í öskjum. Hver askja inniheldur 28 skammtapoka.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. janúar 2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. september 2018

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **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.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **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 Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

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

Sovaldi 400 mg filmuhúðaðar töflur [Aðeins ytri umbúðir]

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC {númer}  
SN {númer}  
NN {númer}

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

**1. HEITI LYFS**

Sovaldi 200 mg filmuhúðaðar töflur  
sófosbúvír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af sófosbúvíri.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

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 Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/894/003 28 filmhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sovaldi 200 mg filmhúðaðar töflur [Aðeins ytri umbúðir]

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC {númer}  
SN {númer}  
NN {númer}



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
ÁLETRANIR Á ÖSKJU**

**1. HEITI LYFS**

Sovaldi 150 mg húðað kyrni í skammtapoka  
sófosbúvír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver skammtapoki af húðuðu kyrni inniheldur 150 mg af sófosbúvíri.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 skammtapokar í öskju.

**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 Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/13/894/004 28 skammtapokar

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sovaldi 150 mg húðað kyрни í skammtapoka [Aðeins ytri umbúðir]

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC {númer}  
SN {númer}  
NN {númer}

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
SKAMMTAPOKI**

**1. HEITI LYFS**

Sovaldi 150 mg húðað kyrni í skammtapoka  
sófosbúvír  
Til inntöku.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER < FRAMLAG OG VÖRUKÓÐAR >**

Lot

**5. INNIHALD EFTIR ÞYNGD, RÚMMÁLI EÐA EINGU**

**6. ANNAÐ**

GILEAD

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
ÁLETRANIR Á ÖSKJU**

**1. HEITI LYFS**

Sovaldi 200 mg húðað kyrni í skammtapoka  
sófosbúvír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver skammtapoki af húðuðu kyrni inniheldur 200 mg af sófosbúvíri.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 skammtapokar í öskju.

**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 Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/13/894/005 28 skammtapokar

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sovaldi 200 mg húðað kyрни í skammtapoka [Aðeins ytri umbúðir]

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC {númer}  
SN {númer}  
NN {númer}

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
SKAMMTAPOKI**

**1. HEITI LYFS**

Sovaldi 200 mg húðað kyrni í skammtapoka  
sófosbúvír  
Til inntöku.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER < FRAMLAG OG VÖRUKÓÐAR >**

Lot

**5. INNIHALD EFTIR ÞYNGD, RÚMMÁLI EÐA EINGU**

**6. ANNAÐ**

GILEAD

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Sovaldi 400 mg filmhúðaðar töflur**

**Sovaldi 200 mg filmhúðaðar töflur**

sófosbúvír

**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 lækninn 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

**Vinsamlega athugið að hafi Sovaldi verið ávísað handa barni eiga allar upplýsingar í fylgiseðlinum við um barnið (vinsamlega lesið „barnið“ í stað „þú“ í þessu tilfelli).**

### 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 og börnum 3 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 til að meðhöndla lifrabólgu C. Það virkar ekki eitt og sér. Algengt er að það sé notað með öðru hvoru eftirfarandi:

- Ríbavírin (börn og fullorðnir sjúklingar), eða
- Peginterferóni alfa og ríbavírini (fullorðnir sjúklingar)

Mjög mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðla með hinum lyfjunum sem þú munt taka með Sovaldi. Ef spurningar vakna um lyfin skal spyrja lækninn 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 þessum fylgiseðli).
- **Ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:**
  - **Rifampicín** (sýklalyf notað við meðferð sýkinga, m.a. berklum).
  - **Jóhannesarjurt** (jurtalyf notað við þunglyndi).
  - **Karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín** (lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog).



→ Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Sovaldi er ávallt tekið með öðrum lyfjum til að meðhöndla lifrabólgu C (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 þar sem það getur valdið því að hjartslátturinn verði lífshættulega hægur. Læknirinn gæti íhugað aðrar meðferðir ef þú hefur tekið þetta lyf. Ef meðferð með Sovaldi er nauðsynleg, gæti þurft að fylgjast nánar með hjartastarfseminni.
- 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 sykursýki. Verið getur að það þurfi að fylgjast betur með glúkósagildum í blóði hjá þér og/eða breyta sykursýkislyfjameðferðinni eftir að þú byrjar að nota Sovaldi. Hjá sumum sykursýkissjúklingum hafa sykurgildi í blóði lækkað (blóðsykurslækkun) eftir að meðferð með lyfjum eins og Sovaldi er hafin.

**Segðu læknum strax frá því** ef þú tekur eða hefur tekið lyf við hjartakvillum á síðustu mánuðum og færð einhver eftirfarandi einkenna meðan á meðferð stendur:

- hægán eða óreglulegan hjartslátt eða hjartsláttartruflanir;
- mæði, eða versnandi mæði sem fyrir var
- brjóstverk
- sundl
- hjartsláttarónot
- næstum yfirlið eða 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 unglíngar

**Ekki** gefa þetta lyf börnum yngri en 3 ára. Notkun Sovaldi hjá börnum undir 3 ára aldri hefur enn ekki verið rannsökuð.

### Notkun annarra lyfja samhliða Sovaldi

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

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

Meðferð við lifrabólgu C kann að hafa áhrif á lifrarstarfsemina og getur því haft áhrif á önnur lyf (t.d. lyf sem notuð eru til að bæla ónæmiskerfið o.s.frv.). Verið getur að læknirinn þurfi að fylgjast náið með öðrum lyfjum sem þú tekur og gera breytingar eftir að meðferð með Sovaldi er hafin.

Talaðu við lækinn um notkun Sovaldi ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:

- Oxkarbasepín (lyf notað til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog).
- Móðafíníl (lyf notað til að meðhöndla einstaklinga með drómasýki til að hjálpa þeim að halda sér vakandi).
- Rifapentín (lyf notað til að meðhöndla sýkingar, þ.m.t. berkla).

Þetta er vegna þess að þau skerða virkni Sovaldi.

**Látíð lækninn vita** ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- amíóðarón, notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt.

Ef þú ert ekki viss um hvaða lyf megi taka með Sovaldi, skaltu tala við lækninn eða lyfjafræðing.

### **Meðganga og getnaðarvarnir**

Forðast verður þungun vegna notkunar Sovaldi ásamt ríbavírini. Mjög mikilvægt er að lesa afar vandlega kaflann „Meðganga“ í fylgiseðlinum með ríbavírini. Ríbavírinn getur haft mjög skaðleg áhrif á ófætt barn. Þess vegna verður 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 verðir 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 lækninn 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 lækninn**.

### **Brjóstgjöf**

**Þú skalt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur með Sovaldi.** Ekki er þekkt hvort sófosbúvír, virka innihaldsefnið í Sovaldi, berst í brjóstamjólk 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 þreytu, hefur sjóntruflanir eða minni einbeitingu eftir að hafa tekið Sovaldi átt þú ekki að taka þátt í athöfnum á borð við að keyra bíl, hjóla eða stjórna vélum.

### **Sovaldi inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Sovaldi**

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

### **Ráðlagður skammtur**

**Nota skal Sovaldi eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.** Ráðlagður skammtur handa fullorðnum er **ein tafla (400 mg) einu sinni á dag** með mat. Læknirinn mun segja þér hve lengi þú átt að nota Sovaldi.

**Ráðlagður skammtur af Sovaldi fyrir börn 3 ára og eldri er byggður á þyngd. Taka skal Sovaldi með mat eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.**

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

Sovaldi skal ávallt taka samhliða öðrum lyfjum til notkunar gegn lifrabólgu C eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Ef þú kastar upp **innan við 2 klst.** eftir töku Sovaldi skaltu taka annan skammt. Ef þú kastar upp **meira en 2 klst.** eftir töku þess þarftu ekki að taka annan skammt fyrr en komið er að næsta reglulega skammti.

## Nýrnakvillar

Láttu lækninn vita ef þú ert með nýrnakvilla eða ert í skilunarmeðferð.

### Ef tekinn er stærri skammtur Sovaldi en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart meira en ráðlagðan skammt skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn 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 skammtinn 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 læknirinn 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 amíódaróni (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 lækninn 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 fái eina eða fleiri af aukaverkununum 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, minnkuð matarlyst
- sundl
- vöðvaþrautir og verkir, liðverkir
- mæði, hósti

*Blóðrannsóknir kunna einnig að sýna:*

- lækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi); einkennin kunna að fela í sér þreytu, höfuðverk, 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 (nefkoksbólga)

Önnur áhrif sem geta komið fram meðan á meðferð með sófosbúvíri stendur:

Tíðni eftirtalinnar aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- útbreidd alvarleg útbrot með flagnandi húð sem getur fylgt hiti, flensulík einkennum, blöðrunum í munni, augum og/eða á kynfærum (Stevens-Johnson heilkenni).

**→ Ef einhverjar aukaverkanir verða alvarlegar skal gera læknum viðvart.**

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækningu 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 frárennslislagnir 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 eða 200 mg af sófosbúvíri.
- **Önnur innihaldsefni**  
*Töflukjarni:*  
Mannítól, örkristallaður sellúlósi, króskarmellósanatríum, vatnsfrí silíkonkvoða, magnesíumsterat.  
  
*Filmuhúð:*  
Pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð, makrógól 3350, talkúm, gult járnnoxíð.

### Lýsing á útliti Sovaldi og pakkingastærðir

Sovaldi 400 mg filmuhúðuðu töflurnar eru gular, hylkislega töflur, ígreypar á annarri hliðinni með „GSI“ og „7977“ á hinni. Taflan er um það bil 20 mm löng og 9 mm breið.

Sovaldi 200 mg filmuhúðuðu töflurnar eru gular, sporöskjulaga töflur, ígreypar á annarri hliðinni með „GSI“ og „200“ á hinni. Taflan er um það bil 15 mm löng og 8 mm breið.

Hvert glas með Sovaldi 400 mg filmuhúðuðum töflum 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 pakkingastærðir eru tiltækar:

- ytri öskjur sem innihalda 1 glas með 28 filmuhúðuðum töflum fyrir 400 mg og 200 mg filmuhúðuðu töflurnar.
- og 84 mg töflur (3 glös með 28) filmuhúðuðum töflum aðeins fyrir 400 mg filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

### Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

### 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 SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

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

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Sovaldi 150 mg húðað kyrni í skammtapoka**  
**Sovaldi 200 mg húðað kyrni í skammtapoka**  
sófosbúvír

### 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 lækninn 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

### Vinsamlega athugið að hafi Sovaldi verið ávísað handa barni eiga allar upplýsingar í fylgiseðlinum við um barnið (vinsamlega lesið „barnið“ í stað „þú“ í þessu tilfalli).

#### 1. Upplýsingar um Sovaldi og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Sovaldi er sófosbúvír sem er gefið í formi kynnis til þess að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólguveiru C hjá **fullorðnum og börnum 3 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 til að meðhöndla lifrabólgu C. Það virkar ekki eitt og sér. Algengt er að það sé notað með öðru hvoru eftirfarandi:

- Ríbavírin (börn og fullorðnir sjúklingar), eða
- Peginterferóni alfa og ríbavírini (fullorðnir sjúklingar)

Mjög mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðla með hinum lyfjunum sem þú munt taka með Sovaldi. Ef spurningar vakna um lyfin skal spyrja lækninn 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 þessum fylgiseðli).
- **Ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:**
  - **Rifampicín** (sýklalyf notað við meðferð sýkinga, m.a. berklum).
  - **Jóhannesarjurt** (jurtalyf notað við þunglyndi).
  - **Karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín** (lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog).

→ Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Sovaldi er ávallt tekið með öðrum lyfjum til að meðhöndla lifrabólgu C (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 þar sem það getur valdið því að hjartslátturinn verði lífshættulega hægur. Læknirinn gæti íhugað aðrar meðferðir ef þú hefur tekið þetta lyf. Ef meðferð með Sovaldi er nauðsynleg, gæti þurft að fylgjast nánar með hjartastarfseminni.
- 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 sykursýki. Verið getur að það þurfi að fylgjast betur með glúkósagildum í blóði hjá þér og/eða breyta sykursýkislyfjameðferðinni eftir að þú byrjar að nota Sovaldi. Hjá sumum sykursýkissjúklingum hafa sykurgildi í blóði lækkað (blóðsykurslækkun) eftir að meðferð með lyfjum eins og Sovaldi er hafin.

**Segðu læknum strax frá því** ef þú tekur eða hefur tekið lyf við hjartakvillum á síðustu mánuðum og færð einhver eftirfarandi einkenna meðan á meðferð stendur:

- hægán eða óreglulegan hjartslátt eða hjartsláttartruflanir;
- mæði, eða versnandi mæði sem fyrir var
- brjóstverk
- sundl
- hjartsláttarónot
- næstum yfirlið eða 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

**Ekki** gefa þetta lyf börnum yngri en 3 ára. Notkun Sovaldi hjá börnum undir 3 ára aldri hefur enn ekki verið rannsökuð.

### Notkun annarra lyfja samhliða Sovaldi

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

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

Meðferð við lifrabólgu C kann að hafa áhrif á lifrarstarfsemina og getur því haft áhrif á önnur lyf (t.d. lyf sem notuð eru til að bæla ónæmiskerfið o.s.frv.). Verið getur að læknirinn þurfi að fylgjast náið með öðrum lyfjum sem þú tekur og gera breytingar eftir að meðferð með Sovaldi er hafin.

Talaðu við lækinn um notkun Sovaldi ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:

- Oxkarbasepín (lyf notað til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog).
- Móðafíníl (lyf notað til að meðhöndla einstaklinga með drómasýki til að hjálpa þeim að halda sér vakandi).
- Rifapentín (lyf notað til að meðhöndla sýkingar, þ.m.t. berkla).

Þetta er vegna þess að þau skerða virkni Sovaldi.



**Látíð lækninn vita** ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- Amíóðarón, notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt.

Ef þú ert ekki viss um hvaða lyf megi taka með Sovaldi, skaltu tala við lækninn eða lyfjafræðing.

### **Meðganga og getnaðarvarnir**

Forðast verður þungun vegna notkunar Sovaldi ásamt ríbavírini. Mjög mikilvægt er að lesa afar vandlega kaflann „Meðganga“ í fylgiseðlinum með ríbavírini. Ríbavírin getur haft mjög skaðleg áhrif á ófætt barn. Þess vegna verður að gera sérstakar varúðarráðstafanir við ástundun kynlífs ef hætta er á að þú verðir þunguð.

- Sovaldi er oft notað ásamt ríbavírini. Ríbavírin 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 lækninn 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 lækninn**.

### **Brjóstgjöf**

**Þú skalt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur með Sovaldi.** Ekki er þekkt hvort sófosbúvír, virka innihaldsefnið í Sovaldi, berst í brjóstamjólk 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 þreytu, hefur sjóntruflanir eða minni einbeitingu eftir að hafa tekið Sovaldi átt þú ekki að taka þátt í athöfnum á borð við að keyra bíl, hjóla eða stjórna vélum.

### **Sovaldi kyrni inniheldur laktósa**

- **Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.**

### **Sovaldi kyrni inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Sovaldi**

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

### **Ráðlagður skammtur**

**Nota skal Sovaldi eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.** Læknirinn mun segja þér hve lengi þú átt að nota Sovaldi og hversu marga skammtapoka þú átt að taka.

Ráðlagður skammtur er **allt innihald skammtapokans(anna), einu sinni á dag** rétt fyrir máltíð, rétt eftir máltíð eða með mat.

Til að auðvelda kyngingu á Sovaldi kyrni til inntöku getur þú notað mat eða vatn eins og lýst er hér fyrir neðan. Einnig er hægt að gleypa Sovaldi án matar eða vatns.

Sovaldi skal ávallt taka samhliða öðrum lyfjum til notkunar gegn lifrabólgu C eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.

**Að gefa Sovaldi kyrni með mat til að auðvelda kyngingu:**

1. Haldið á skammtapokanum og látið klippilínuna vísa upp
2. Hristið skammtapokann varlega til að innihaldið setjist neðst
3. Rífið upp skammtapokann við klippilínuna, eða notið skæri til að klippa eftir línunni
4. Hellið varlega öllu innihaldi skammtapokans í eina matskeið eða fleiri af mjúkum mat sem ekki er súr eins og súkkulaðisósu, kartöflumús eða ís við eða undir herbergishita
5. Tryggið að ekkert kyrni verði eftir í skammtapokanum
6. Takið inn allt kyrnið innan 30 mínútna eftir að hafa blandað því varlega við mat
7. Kyngið blöndu matar og kyrnis án þess að tyggja til að forðast beiskt bragð. Verið viss um að allur maturinn sé borðaður.

#### **Að gefa Sovaldi kyrni án matar eða vatns eða með vatni til að auðvelda kyngingu:**

1. Haldið á skammtapokanum og látið klippilínuna vísa upp
2. Hristið skammtapokann varlega til að innihaldið setjist neðst
3. Rífið upp skammtapokann við klippilínuna, eða notið skæri til að klippa eftir línunni
4. Hægt er að taka kyrnið beint í munn og kyngja án þess að tyggja til að forðast beiskt bragð, eða með eða án drykkja sem ekki eru súrir á borð við vatn. **Notið ekki** ávaxtasafa, til dæmis epla-, trönuberja-, vínberja-, appelsínu- eða ananassafa þar þeim þeir eru súrir og á ekki að nota.
5. Tryggið að ekkert kyrni verði eftir í skammtapokanum
6. Kyngið öllu kyrninu.

Ef þú kastar upp **innan við 2 klst.** eftir töku Sovaldi skaltu taka annan skammtapoka. Ef þú kastar upp **meira en 2 klst.** eftir töku þess þarftu ekki að taka annan skammt fyrir en komið er að næsta reglulega skammti.

#### **Nýrnakvillar**

Láttu lækninn vita ef þú ert með nýrnakvilla eða ert í skilunarmeðferð.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur Sovaldi en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur óvart meira en ráðlagðan skammt skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn eða næstu bráðavakt til þess að fá ráðleggingar. Hafðu pokaöskjuna 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 skammtinn 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 læknirinn 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 amíódaróni (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 lækninn 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 fái eina eða fleiri af aukaverkununum 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
- lysterleysi, minnkuð matarlyst
- sundl
- vöðvaþrautir og verkir, liðverkir
- mæði, hósti

Blóðrannsóknir kunna einnig að sýna:

- lækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi); einkennin kunna að fela í sér þreytu, höfuðverk, 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
- hárlas og þynning hárs
- húðþurrkur
- bakverkir, vöðvakippir
- verkur fyrir brjósti, slappleiki
- kvef (nefkoksbólga)

Önnur áhrif sem geta komið fram meðan á meðferð með sófosbúvíri stendur:

Tíðni eftirtalinnar aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- útbreidd alvarleg útbrot með flagnandi húð sem getur fylgt hiti, flensulík einkenni, blöðrur í munni, augum og/eða á kynfærum (Stevens-Johnson heilkenni).

→ Ef einhverjar aukaverkanir verða alvarlegar skal gera læknum viðvart.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn 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 skammtapokanum 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.**

- **Sovaldi 150 mg húðað kyrni í skammtapoka** inniheldur 150 mg af sófosbúvíri.
- **Sovaldi 200 mg húðað kyrni í skammtapoka** inniheldur 200 mg af sófosbúvíri.
- **Önnur innihaldsefni eru** laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, kroskarmellósnatríum, hýdroxýprópýlsellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríumsterýlfúmarat, hýprómellósi, makrógól 400, amínó metakrýlatsamfjölliða, talkúm, sterínsýra, natríumlaurýlsúlfat.

### Lýsing á útliti Sovaldi og innihald pakkningar

Kyrnið er hvítt til beinhvítt í skammtapoka.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru tiltækar:

- ytri askja sem inniheldur 28 skammtapoka

### Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

### 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 SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8 000 113700

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

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