

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 400 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg sofosbuvir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Gul, kapselformet, filmovertrukket tablet med dimensionerne 20 mm x 9 mm, præget på den ene side med "GSI" og med "7977" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sovaldi er indiceret i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne og unge i alderen 12 til < 18 år (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For genotypespecifik aktivitet af hepatitis C-virus (HCV), se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Sovaldi bør påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med CHC.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis er en 400 mg tablet, der tages oralt, én gang dagligt sammen med mad (se pkt. 5.2).

Sovaldi bør anvendes i kombination med andre lægemidler. Monoterapi med Sovaldi bør ikke anvendes (se pkt. 5.1). Se også produktresuméerne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Sovaldi. Anbefalet samtidigt administreret lægemiddel/anbefalede samtidigt administrerede lægemidler og behandlingsvarighed for Sovaldi kombinationsbehandling er anført i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalet samtidigt administreret lægemiddel/anbefalede samtidigt administrerede lægemidler og behandlingsvarighed for voksne behandlet med Sovaldi kombinationsbehandling

Patientpopulation*	Behandling	Varighed
Patienter med CHC af genotype 1, 4, 5 eller 6	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 uger ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirin Bør kun anvendes til patienter, der er uegnede eller intolerante over for peginterferon alfa (se pkt. 4.4)	24 uger
Patienter med CHC af genotype 2	Sovaldi + ribavirin	12 uger ^b
Patienter med CHC af genotype 3	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 uger ^b
	Sovaldi + ribavirin	24 uger
Patienter med CHC, der venter på levertransplantation	Sovaldi + ribavirin	Indtil levertransplantation ^c

* Omfatter patienter med samtidig infektion med humant immundefektvirus (hiv).

a. For tidligere behandlede patienter med infektion af HCV-genotype 1, eksisterer der ingen data med kombinationen af Sovaldi, ribavirin og peginterferon alfa (se pkt. 4.4).

b. Det bør overvejes at forlænge behandlingsvarigheden på over 12 uger og op til 24 uger, især for de undergrupper, der har en eller flere faktorer, der historisk er forbundet med lavere responsrater for interferon-baserede behandlinger (f.eks. fremskreden fibrose/cirroze, høje virale koncentrationer ved baseline, sort race, IL28B non CC-genotype, tidligere nul-respons til peginterferon alfa og ribavirinbehandling).

c. Se Specielle patientpopulationer – Patienter, der venter på levertransplantation, nedenfor.

Dosis af ribavirin, når det anvendes i kombination med Sovaldi, er vægtbaseret (< 75 kg = 1.000 mg og ≥ 75 kg = 1.200 mg) og administreres oralt fordelt på 2 doser sammen med mad.

Angående samtidig administration af andre direkte virkende antivirale midler mod HCV, se pkt. 4.4.

Dosismodifikation hos voksne

Dosisreduktion af Sovaldi bør ikke anvendes.

Hvis sofosbuvir anvendes i kombination med peginterferon alfa, og en patient har en alvorlig bivirkning, som muligvis er relateret til dette lægemiddel, skal dosis af peginterferon alfa reduceres eller seponeres. Se produktresuméet for peginterferon alfa for yderligere information om, hvordan dosis af peginterferon alfa reduceres og/eller seponeres.

Hvis en patient har en alvorlig bivirkning, som muligvis er relateret til ribavirin, skal dosis af ribavirin modificeres eller seponeres, hvis det er hensigtsmæssigt, indtil bivirkningen svinder eller reduceres i sværhedsgrad. Tabel 2 giver retningslinjer for dosismodifikationer og seponering baseret på patientens hæmoglobinkoncentration og kardielle status.

Tabel 2: Retningslinjer for dosismodifikation af ribavirin ved samtidig administration af Sovaldi hos voksne

Laboratorieværdier	Reducer dosis af ribavirin til 600 mg/dag, hvis:	Seponer ribavirin, hvis:
Hæmoglobin hos patienter uden hjertesygdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hæmoglobin hos patienter med tidligere stabil hjertesygdom	≥ 2 g/dl reduktion i hæmoglobin i løbet af en 4-ugers behandlingsperiode	< 12 g/dl trods 4 uger ved en reduceret dosis

Efter ribavirin er blevet tilbageholdt, enten på grund af en laboratorieabnormalitet eller klinisk manifestation, kan der gøres et forsøg på at genstarte ribavirin med 600 mg dagligt, og yderligere øge dosis til 800 mg dagligt. Det anbefales dog ikke, at ribavirin øges til den oprindeligt tildelte dosis (1.000 mg til 1.200 mg dagligt) til unge i alderen 12 til <18 år.

Pædiatrisk population

Den anbefalede dosis Sovaldi til unge i alderen 12 til <18 år er en tablet en gang dagligt, som skal tages sammen med mad (se pkt. 5.2).

Sovaldi skal anvendes i kombination med andre lægemidler. Monoterapi med Sovaldi frarådes. Det anbefalede behandlingsregime og de anbefalede behandlingsvarigheder for Sovaldi kombinationsbehandling findes i tabel 3 og tabel 4.

Tabel 3: Anbefalet behandlingsregime og -varighed for unge i alderen 12 til <18 år, der behandles med Sovaldi

Patientpopulation*	Behandling og varighed
Patienter med genotype 2 CHC	Sovaldi + ribavirin ^a i 12 uger ^b
Patienter med genotype 3 CHC	Sovaldi + ribavirin ^a i 24 uger

* Omfatter patienter med samtidig infektion med humant immundefektvirus (hiv).

a. Se tabel 4 angående anbefalet vægtbaseret ribavirindosering

b. Det bør overvejes at forlænge behandlingsvarigheden fra 12 uger til op til 24 uger, især til de undergrupper, der har en eller flere faktorer, der historisk er forbundet med lavere responsrater i forbindelse med interferonbaserede behandlinger (f.eks. fremskreden fibrose/cirroze, høje virale koncentrationer ved baseline, sort etnisk oprindelse, IL28B non CC-genotype, tidligere nul-respons på behandling med peginterferon alfa og ribavirin).

Tabel 4: Anbefalet dosering af ribavirin i kombinationsbehandling med Sovaldi hos unge i alderen 12 til <18 år

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

* Den daglige dosis ribavirin er vægtbaseret og fordeles på to daglige doser, som administreres oralt sammen med mad.

Dosismodifikation i den pædiatriske population

Dosisreduktion af Sovaldi frarådes.

Hvis en patient får en alvorlig bivirkning, som potentielt kan være relateret til ribavirin, bør ribavirindosis modificeres eller seponeres, hvis relevant, indtil bivirkningen lindres eller aftager i

sværhedsgrad. Se ordinationsoplysninger for ribavirin for vejledning om modifikation eller seponering.

Seponering af dosering hos voksne og unge

Hvis de andre lægemidler, der anvendes i kombination med Sovaldi, seponeres permanent, skal Sovaldi også seponeres (se pkt. 4.4).

Specielle patientpopulationer

Ældre personer

Ingen dosisjustering er nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering af Sovaldi er påkrævet for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Sikkerheden og den passende dosis af Sovaldi er ikke blevet klarlagt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) eller nyresygdom i slutstadiet (ESRD), der kræver hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering af Sovaldi for patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2). Sovaldis sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med dekompenaseret cirrose.

Patienter, der venter på levertransplantation

Behandlingsvarigheden med Sovaldi til patienter, der venter på levertransplantation, skal fastsættes under hensyntagen til en vurdering af de mulige fordele og risici for den individuelle patient (se pkt. 5.1).

Patienter, der har gennemgået en levertransplantation

Sovaldi i kombination med ribavirin anbefales i 24 uger hos patienter, der har gennemgået en levertransplantation. En startdosis på 400 mg ribavirin oralt fordelt på 2 doser sammen med mad anbefales. Hvis startdosis af ribavirin er veltolereret, kan dosis titreres op til maksimalt 1.000-1.200 mg dagligt (1.000 mg til patienter, der vejer < 75 kg, og 1.200 mg til patienter, der vejer ≥ 75 kg). Hvis startdosis af ribavirin ikke er veltolereret, bør dosis reduceres efter klinisk indikation, baseret på hæmoglobinniveau (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Sovaldis sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen < 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data om pædiatriske patienter < 12 år.

Administration

Den filmovertrukne tablet er til oral anvendelse. Patienterne skal instrueres i at sluge tabletten hel. Den filmovertrukne tablet må ikke tygges eller knuses, da det aktive stof har en bitter smag. Tabletten bør tages sammen med mad (se pkt. 5.2).

Patienterne skal instrueres i at tage en ekstra tablet, hvis de kaster op inden for 2 timer efter dosering. Hvis de kaster op mere end 2 timer efter dosering, er der ikke behov for en yderligere dosis. Disse anbefalinger er baseret på absorptionskinetikken af sofosbuvir og GS-331007, som tyder på, at hovedparten af dosis absorberes inden for 2 timer efter dosering.

Hvis en dosis glemmes, og det er inden for 18 timer fra det normale tidspunkt, skal patienterne instrueres i at tage tabletten så snart som muligt, og patienterne skal så tage den næste dosis på den sædvanlige tid. Hvis der er gået over 18 timer, skal patienterne instrueres i at vente, og tage den næste dosis til sædvanlig tid. Patienterne skal instrueres i ikke at tage en dobbelt dosis.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.

Brug sammen med potente P-gp-inducere

Samtidig administration af lægemidler, der er potente P-glykoprotein (P-gp)-inducere i tarmen (rifampicin, rifabutin, perikon [*Hypericum perforatum*], carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) vil nedsætte plasmakoncentrationen af sofosbuvir signifikant og kan medføre manglende virkning af Sovaldi (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Sovaldi bør ikke anvendes til administration som monoterapi, og bør ordineres i kombination med andre lægemidler til behandling af hepatitis C-infektion. Hvis de andre lægemidler, der anvendes i kombination med Sovaldi, seponeres permanent, skal Sovaldi også seponeres (se pkt. 4.2). Se produktresuméet for samtidigt ordinerede lægemidler, før behandlingen med Sovaldi startes.

Svær bradykardi og hjerteblø

Der er iagttaget tilfælde af svær bradykardi og hjerteblø ved anvendelse af sofosbuvir i kombination med et andet direkte virkende antiviralt middel (DAA (direct acting antiviral), herunder daclatasvir, simeprevir og ledispavir) samtidig med amiodaron med eller uden andre hjertefrekvenssænkende lægemidler. Mekanismen er ikke fastlagt.

Samtidig anvendelse af amiodaron blev begrænset ved den kliniske udvikling af sofosbuvir plus DAA'er. Da disse tilfælde er potentielt livstruende, bør amiodaron kun anvendes hos patienter i behandling med Sovaldi og et andet DAA, når andre antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindiceret. Patienter, som også tager betablokkere, eller patienter med underliggende kardielle komorbiditeter og/eller fremskreden leversygdom kan være i øget risiko for symptomatisk bradykardi ved samtidig administration af amiodaron.

Hvis samtidig brug af amiodaron findes nødvendig, anbefales tæt overvågning af patienterne ved initiering af behandlingen med Sovaldi og et andet DAA. Patienter med kendt høj risiko for bradyarytmi bør overvåges kontinuerligt i 48 timer i passende kliniske omgivelser.

På grund af amiodarons lange halveringstid skal der desuden foretages passende overvågning af patienter, som inden for de seneste måneder har fået seponeret amiodaron og skal sættes i behandling med Sovaldi i kombination med et andet DAA.

Alle patienter, som får Sovaldi og et andet DAA i kombination med amiodaron med eller uden andre hjertefrekvenssænkende lægemidler, skal ligeledes advares om symptomerne på bradykardi og hjerteblø og tilrådes at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de kommer ud for dem.

Behandlingserfarne patienter med HCV-genotype 1, 4, 5 og 6-infektion

Sovaldi er ikke blevet undersøgt i et fase III-studie hos behandlingserfarne patienter med HCV-genotype 1, 4, 5 og 6-infektion. Derfor er den optimale behandlingsvarighed for denne population ikke klarlagt (se også pkt. 4.2 og 5.1).

Det bør overvejes at behandle disse patienter, og muligvis forlænge behandlingsvarigheden med sofosbuvir, peginterferon alfa og ribavirin på over 12 uger og op til 24 uger, især for de undergrupper, der har en eller flere faktorer, der historisk er forbundet med lavere responsrater for interferon-baserede behandlinger (fremskreden fibrose/cirroze, høje virale koncentrationer ved baseline, sort race, IL28B non CC-genotype).

Behandling af patienter med HCV-genotype 5 eller 6-infektion

De kliniske data til at støtte anvendelsen af Sovaldi hos patienter med HCV-genotype 5 og 6-infektion er meget begrænset (se pkt. 5.1).

Interferonfri behandling af HCV-genotype 1, 4, 5 og 6-infektion

Interferonfrie behandlingsprogrammer for patienter med HCV-genotype 1, 4, 5 og 6-infektion med Sovaldi er ikke blevet undersøgt i fase III-studier (se pkt. 5.1). Det optimale behandlingsprogram og behandlingsvarigheden er ikke klarlagt. Sådanne behandlingsprogrammer må kun anvendes til patienter, der er intolerante over for eller uegnede til behandling med interferon, og med et akut behandlingsbehov.

Samtidig administration af andre direkte virkende antivirale midler mod HCV

Sovaldi må kun administreres sammen med andre direkte virkende antivirale lægemidler, hvis fordelene anses for at opveje risici baseret på tilgængelige data. Der er ingen data til at støtte administration af Sovaldi sammen med telaprevir eller boceprevir. Sådant en samtidig administration anbefales ikke (se også pkt. 4.5).

Graviditet og samtidig brug af ribavirin

Når Sovaldi anvendes i kombination med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, skal kvinder i den fertile alder eller deres mandlige partnere anvende en sikker kontraceptionsmetode i løbet af behandlingen og i en tidsperiode efter behandlingen, som anbefalet i produktresuméet for ribavirin. Se produktresuméet for ribavirin for yderligere information.

Brug sammen med moderate P-gp-inducere

Lægemidler, der er moderate P-gp-inducere i tarmen (f.eks. oxcarbazepin og modafinil), kan nedsætte plasmakoncentrationen af sofosbuvir og medføre reduceret terapeutisk virkning af Sovaldi. Samtidig administration af sådanne lægemidler og Sovaldi anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Sikkerheden af Sovaldi er ikke blevet vurderet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) eller ESRD, der kræver hæmodialyse. Desuden er en passende dosis ikke blevet klarlagt. Når Sovaldi anvendes i kombination med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, henvises der også til produktresuméet for ribavirin for patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min (se også pkt. 5.2).

Samtidig infektion med HCV/HBV (hepatitis B-virus)

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), herunder dødelige tilfælde, under eller efter behandling med direkte virkende antivirale lægemidler. HBV-screening bør udføres på alle patienter før behandlingsstart. HBV/HCV co-inficerede patienter har risiko for reaktivering af HBV og bør derfor monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Pædiatrisk population

Sovaldi bør ikke anvendes til pædiatriske patienter < 12 år, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt for denne population.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sofosbuvir er et nukleotid prodrug. Efter oral administration af Sovaldi absorberes sofosbuvir hurtigt og gennemgår en omfattende first-pass lever- og tarmmetabolisme. Intracellulær hydrolytisk prodrug-kløvning katalyseret af enzymer, herunder carboxylesterase 1 og sekventiel fosforyleringstrinkatalyseret af nukleotidkinaser fører til dannelsen af det farmakologisk aktive uridin-nukleosidanalogs-triphosphat. Den primære, inaktive cirkulerende metabolit, GS-331007, der udgør over 90 % af lægemiddel-relateret systemisk eksponering, dannes via sekventielle og parallelle veje til dannelsen af den aktive metabolit. Udgangsstoffet sofosbuvir udgør ca. 4 % af systemisk eksponering for det lægemiddel-relaterede materiale (se pkt. 5.2). I kliniske farmakologistudier blev både sofosbuvir og GS-331007 overvåget med henblik på farmakokinetiske analyser.

Sofosbuvir er et substrat for lægemiddeltransporteren P-gp og brystcancer-resistent protein (BCRP), hvorimod GS-331007 ikke er det.

Lægemedler, der er potente P-gp-inducere i tarmen (rifampicin, rifabutin, perikon, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin), kan nedsætte plasmakoncentrationen af sofosbuvir signifikant og medføre reduceret terapeutisk virkning af Sovaldi. Derfor er de kontraindiceret sammen med Sovaldi (se pkt. 4.3). Lægemedler, der er moderate P-gp-inducere i tarmen (f.eks. oxcarbazepin og modafinil), kan nedsætte plasmakoncentrationen af sofosbuvir og medføre reduceret terapeutisk virkning af Sovaldi. Samtidig administration af sådanne lægemidler og Sovaldi anbefales ikke (se pkt. 4.4). Samtidig administration af Sovaldi og lægemidler, der hæmmer P-gp og/eller BCRP kan øge plasmakoncentrationen af sofosbuvir uden at øge plasmakoncentrationen af GS-331007, og derved kan Sovaldi administreres samtidigt med P-gp- og/eller BCRP-hæmmere. Sofosbuvir og GS-331007 er ikke hæmmere af P-gp og BCRP, og de forventes derfor ikke at øge eksponeringen af lægemidler, der er substrater for disse transportere.

Den intracellulære metaboliske aktiveringsvej for sofosbuvir er medieret af en hydrolase med generelt lav affinitet og høj kapacitet, og nukleotid fosforyleringsveje, der sandsynligvis ikke påvirkes af samtidige lægemidler (se pkt. 5.2).

Patienter i behandling med vitamin K-antagonister

Da leverfunktionen kan ændre sig under behandling med Sovaldi, anbefales tæt monitorering af INR (international normaliseret ratio).

Andre interaktioner

Information om lægemiddelinteraktion for Sovaldi med mulige samtidige lægemidler er opsummeret i tabel 5 nedenfor (hvor 90 % konfidensintervallet (CI) af forholdet af det geometriske mindste kvadraters gennemsnit (GLSM) var inden for "↔", strakte sig over "↑" eller strakte sig under "↓" de ækvivalensgrænser, der var bestemt på forhånd). Tabellen er ikke udtømmende.

Tabel 5: Interaktioner mellem Sovaldi og andre lægemidler

Lægemeddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Sovaldi
ANALEPTIKA		
Modafinil	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Administration af Sovaldi sammen med modafinil forventes at nedsætte koncentrationen af sofosbuvir og føre til en nedsat terapeutisk virkning af Sovaldi. Samtidig administration anbefales ikke.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Interaktion ikke undersøgt.	Anvendes kun, hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder. Tæt overvågning anbefales, hvis dette lægemiddel administreres med Sovaldi og et andet DAA (se pkt. 4.4 og 4.8).
ANTIKOAGULANTIA		
Vitamin K-antagonister	Interaktion ikke undersøgt.	Tæt monitorering af INR anbefales ved alle vitamin K-antagonister. Dette skyldes, at leverfunktionen kan ændre sig under behandling med Sovaldi.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi er kontraindiceret sammen med carbamazepin, phenobarbital og phenytoin, potente P-gp-inducere i tarmen (se pkt. 4.3).
Oxcarbazepin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Administration af Sovaldi sammen med oxcarbazepin forventes at nedsætte koncentrationen af sofosbuvir og føre til en nedsat terapeutisk virkning af Sovaldi. En sådan samtidig administration bør ikke anvendes (se pkt. 4.4).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Sovaldi
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin ^f (600 mg enkeltdosis)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NA)	Sovaldi er kontraindiceret sammen med rifampicin, en kraftig P-gp-inducer i tarmen (se pkt. 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi er kontraindiceret sammen med rifabutin, en kraftig P-gp-inducer i tarmen (se pkt. 4.3). Administration af Sovaldi sammen med rifapentin forventes at nedsætte koncentrationen af sofosbuvir og føre til en nedsat terapeutisk virkning af Sovaldi. En sådan samtidig administration bør ikke anvendes.
NATURMEDICIN		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi er kontraindiceret sammen med perikon, en kraftig P-gp-inducer i tarmen (se pkt. 4.3).
HCV-ANTIVIRALE STOFFER: HCV-PROTEASEHÆMMERE		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV eller BOC)	Der foreligger ingen lægemiddelinteraktionsdata vedrørende samtidig administration af Sovaldi og boceprevir eller telaprevir.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon ^f (Methadon vedligeholdelsesbehandling [30 til 130 mg/dagligt])	<i>R-methadon</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-methadon</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22) C _{min} (NA)	Ingen dosisjustering af sofosbuvir eller methadon er nødvendig, når sofosbuvir og methadon anvendes samtidigt.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virksomheder på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Sovaldi
IMMUNOSUPPRIMERENDE MIDLER		
Ciclosporin ^e (600 mg enkeltdosis)	<p><i>Ciclosporin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosisjustering af sofosbuvir eller ciclosporin er nødvendig, når sofosbuvir og ciclosporin anvendes samtidigt.
Tacrolimus ^e (5 mg enkeltdosis)	<p><i>Tacrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosisjustering af sofosbuvir eller tacrolimus er nødvendig, når sofosbuvir og tacrolimus anvendes samtidigt.
HIV-ANTIVIRALE STOFFER: REVERS TRANSKRIPTASEHÆMMERE		
Efavirenz ^f (600 mg én gang dagligt) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosisjustering af sofosbuvir eller efavirenz er nødvendig, når sofosbuvir og efavirenz anvendes samtidigt.
Emtricitabin ^f (200 mg én gang dagligt) ^d	<p><i>Emtricitabin</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosisjustering af sofosbuvir eller emtricitabin er nødvendig, når sofosbuvir og emtricitabin anvendes samtidigt.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virksomheder på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Sovaldi
Tenofoviridisoproxilfumarat ^f (300 mg én gang dagligt) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosisjustering af sofosbuvir eller tenofoviridisoproxilfumarat er nødvendig, når sofosbuvir og tenofoviridisoproxilfumarat anvendes samtidigt.
Rilpivirin ^f (25 mg én gang dagligt)	<p><i>Rilpivirin</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosisjustering af sofosbuvir eller rilpivirin er nødvendig, når sofosbuvir og rilpivirin anvendes samtidigt.
HIV-ANTIVIRALE STOFFER: HIV-PROTEASEHÆMMERE		
Darunavir boostet med ritonavir ^f (800/100 mg én gang dagligt)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosisjustering af sofosbuvir eller darunavir (ritonavir-boostet) er nødvendig, når sofosbuvir og darunavir anvendes samtidigt.
HIV-ANTIVIRALE STOFFER: INTEGRASEHÆMMERE		
Raltegravir ^f (400 mg to gange dagligt)	<p><i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosisjustering af sofosbuvir eller raltegravir er nødvendig, når sofosbuvir og raltegravir anvendes samtidigt.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitligt forhold (90 % konfidensinterval) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger vedrørende administration sammen med Sovaldi
ORALE ANTIKONTRACEPTIVA		
Norgestimat/ethinylestradiol	<p><i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Ethinylestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosisjustering af norgestimat/ethinylestradiol er nødvendig, når sofosbuvir og norgestimat/ethinylestradiol anvendes samtidigt.

NA = ikke tilgængelig/ikke relevant

a. Det gennemsnitlige forhold (90 % CI) af farmakokinetikken for det samtidigt administrerede lægemiddel, i tilfælde af administration med/uden sofosbuvir, og det gennemsnitlige forhold af farmakokinetikken for sofosbuvir og GS-331007 med/uden samtidigt administreret lægemiddel. Ingen virkning = 1,00

b. Alle interaktionsstudier blev udført hos raske frivillige forsøgspersoner

c. Sammenligning baseret på tidligere kontrol

d. Administreret som Atripla

e. Bioækvivalensgrænse 80 %-125 %

f. Ækvivalensgrænse 70 %-143 %

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraktion hos mænd og kvinder

Når Sovaldi anvendes i kombination med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, skal der udvises ekstrem forsigtighed, så graviditet undgås hos kvindelige patienter og hos mandlige patienters kvindelige partnere. Der er blevet vist signifikante teratogene og/eller embryocidale virkninger hos alle dyrearter, der blev eksponeret for ribavirin (se pkt. 4.4). Kvinder i den fertile alder eller deres mandlige partnere skal anvende en sikker kontraktionsmetode i løbet af behandlingen og i en tidsperiode efter behandlingen, som anbefalet i produktresuméet for ribavirin. Se produktresuméet for ribavirin for yderligere information.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af sofosbuvir til gravide kvinder.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Der er ikke blevet observeret nogen virkninger på fosterudviklingen hos rotter og kaniner ved de højest testede doser. Det har imidlertid ikke været muligt helt at estimere eksponeringsmarginer, som blev opnået for sofosbuvir hos rotter i forhold til eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Sovaldi undgås under graviditeten.

Hvis ribavirin administreres samtidig med sofosbuvir, træder kontraindikationerne vedrørende anvendelse af ribavirin under graviditeten i kraft (se også produktresuméet for ribavirin).

Amning

Det er ukendt, om sofosbuvir og dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyrestudier viser, at metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Derfor må Sovaldi ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker om Sovaldis indvirkning på fertiliteten. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sovaldi påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør informeres om, at der er blevet rapporteret om træthed og koncentrationsbesvær, svimmelhed og sløret syn under behandling med sofosbuvir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil hos voksne

Under behandlingen med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller sammen med peginterferon alfa og ribavirin, var de hyppigst rapporterede bivirkninger i overensstemmelse med den forventede sikkerhedsprofil for behandling med ribavirin og peginterferon alfa, uden at øge hyppigheden og sværhedsgraden af de forventede bivirkninger.

Vurderingen af bivirkningerne er baseret på samlede data fra 5 kliniske fase III-studier (både kontrollerede og ikke kontrollerede).

Andelen af patienter, som seponerede behandlingen permanent på grund af bivirkninger, var 1,4 % for patienter, som fik placebo, 0,5 % for patienter, som fik sofosbuvir + ribavirin i 12 uger, 0 % for patienter, som fik sofosbuvir + ribavirin i 16 uger, 11,1 % for patienter, som fik peginterferon alfa + ribavirin i 24 uger og 2,4 % for patienter, som fik sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin i 12 uger.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Sovaldi er primært blevet undersøgt i kombination med ribavirin, sammen med eller uden peginterferon alfa. I denne sammenhæng er der ikke identificeret bivirkninger, som er specifikke for sofosbuvir. De mest almindelige bivirkninger, der forekom hos patienter, som fik sofosbuvir og ribavirin, eller sofosbuvir, ribavirin og peginterferon alfa var træthed, hovedpine, kvalme og søvnløshed.

De følgende bivirkninger er identificeret med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller i kombination med peginterferon alfa og ribavirin (tabel 6). Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eller meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 6: Bivirkninger identificeret med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller peginterferon alfa og ribavirin

Hyppighed	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infektioner og parasitære sygdomme:</i>		
Almindelig	nasofaryngitis	
<i>Blod og lymfesystem:</i>		
Meget almindelig	nedsat hæmoglobin	anæmi, neutropeni, nedsat lymfocytal, nedsat trombocytal
Almindelig	anæmi	
<i>Metabolisme og ernæring:</i>		
Meget almindelig		nedsat appetit
Almindelig		Vægtreduktion
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>		
Meget almindelig	søvnløshed	Søvnløshed
Almindelig	depression	depression, angst, ophidselse
<i>Nervesystemet:</i>		
Meget almindelig	hovedpine	svimmelhed, hovedpine
Almindelig	koncentrationsbesvær	migræne, hukommelsessvigt, koncentrationsbesvær
<i>Øjne:</i>		
Almindelig		sløret syn
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>		
Meget almindelig		dyspnø, hoste
Almindelig	dyspnø, dyspnø under anstrengelse, hoste	dyspnø under anstrengelse
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>		
Meget almindelig	kvalme	diarré, kvalme, opkastning
Almindelig	mavebesvær, forstoppelse, dyspepsi	forstoppelse, mundtørhed, mave-tarm refluks
<i>Lever og galdeveje:</i>		
Meget almindelig	forhøjet bilirubin i blodet	forhøjet bilirubin i blodet
<i>Hud og subkutane væv:</i>		
Meget almindelig		udslæt, pruritus
Almindelig	alopeci, tør hud, pruritus	alopeci, tør hud
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>		
Meget almindelig		artralgi, myalgi
Almindelig	artralgi, rygsmarter, muskelspasmer, myalgi	rygsmarter, muskelspasmer
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>		
Meget almindelig	træthed, irritabilitet	kulderystelser, træthed, influenzalignende sygdom, irritabilitet, smerter, pyreksi
Almindelig	Pyreksi, asteni	brystsmerter, asteni

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

Anden speciel population/andre specielle populationer

Samtidig infektion med hiv/HCV

Sikkerhedsprofilen for sofosbuvir og ribavirin hos voksne patienter med samtidige HCV/hiv-infektioner var sammenlignelig med den observerede sikkerhedsprofil hos monoinficerede patienter med HCV, der blev behandlet med sofosbuvir og ribavirin i kliniske fase III-studier (se pkt. 5.1).

Patienter, der venter på levertransplantation

Sikkerhedsprofilen for sofosbuvir og ribavirin hos voksne patienter med HCV-infektion før levertransplantation var sammenlignelig med den observerede sikkerhedsprofil hos patienter, der blev behandlet med sofosbuvir og ribavirin i kliniske fase III-studier (se pkt. 5.1).

Patienter, der har gennemgået en levertransplantation

Sikkerhedsprofilen for sofosbuvir og ribavirin hos voksne patienter med kronisk hepatitis C, der har gennemgået en levertransplantation, var sammenlignelig med den observerede sikkerhedsprofil hos patienter, der blev behandlet med sofosbuvir og ribavirin i kliniske fase III-studier (se pkt. 5.1). I studie 0126 var fald i hæmoglobin i løbet af behandlingen meget almindelig, og 32,5 %

(13/40 patienter) oplevede et fald i hæmoglobin til < 10 g/dl, hvoraf 1 havde et fald til < 8,5 g/dl. Otte patienter (20 %) fik epoetin og/eller et blodprodukt. Hos 5 patienter (12,5 %) blev studielægemidlerne seponeret, modificeret eller afbrudt som følge af bivirkninger.

Pædiatrisk population

Sovaldis sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 12 til <18 år er baseret på data fra 50 patienter, som blev behandlet med Sovaldi og ribavirin i 12 uger (genotype 2-patienter) og 24 uger (genotype 3-patienter) i et fase II, ublindt klinisk studie. De observerede bivirkninger var i overensstemmelse med bivirkninger observeret i kliniske studier med Sovaldi plus ribavirin hos voksne (se tabel 6).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hjerterytmier

Der er iagttaget tilfælde af svær bradykardi og hjerteblok ved anvendelse af sofosbuvir i kombination med et andet DAA (herunder daclatasvir, simeprevir og ledispavir) samtidig med amiodaron og/eller andre hjertefrekvenssænkende lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Den højeste dokumenterede dosis af sofosbuvir var en enkelt, supratherapeutisk dosis af sofosbuvir 1.200 mg administreret til 59 raske personer. I dette studie blev der ikke dokumenteret nogen uønskede virkninger ved dette dosisniveau, og bivirkningerne var sammenlignelige med hensyn til hyppighed og sværhedsgrad med dem, der blev rapporteret i behandlingsgrupperne med placebo og sofosbuvir 400 mg. Virkningen af højere doser er ukendt.

Der findes ingen specifik antidot for en overdosis af Sovaldi. Hvis der forekommer en overdosering, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet. Behandling af en overdosis med Sovaldi består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status. Hæmodialyse er effektivt til at fjerne (53 % ekstraktionsforhold) den dominerende cirkulerende metabolit, GS-331007. En 4 timers hæmodialysesession fjernede 18 % af den administrerede dosis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AX15

Virkningsmekanisme

Sofosbuvir er en pan-genotypisk hæmmer af HCV NS5B rna-afhængig rna-polymerase, som er essentiel for viral replikation. Sofosbuvir er et nukleotid prodrug, der gennemgår intracellulær metabolisme og danner farmakologisk aktivt uridin-analog triphosphat (GS-461203), som kan indbygges i HCV-rna af NS5B-polymerasen og virke som en kædeterminator. I en biokemisk analyse hæmmede GS-461203 polymeraseaktiviteten af rekombinant NS5B fra HCV-genotype 1b, 2a, 3a og 4a, med en 50 % inhibitorisk koncentration (IC₅₀)-værdi fra 0,7 til 2,6 µM. GS-461203 (den aktive metabolit af sofosbuvir) er ikke en hæmmer af humane dna- og rna-polymeraser, eller en hæmmer af mitokondriel rna-polymerase.

Antiviral aktivitet

I HCV replikon-analyser var effektive koncentrationsværdier (EC₅₀) af sofosbuvir i forhold til replikoner i fuld længde fra genotype 1a, 1b, 2a, 3a og 4a var hhv. 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 og 0,04 µM, og EC₅₀-værdier af sofosbuvir mod kimære 1b-replikoner, der koder NS5B fra genotype 2b, 5a eller 6a

var fra 0,014 til 0,015 μM . Den gennemsnitlige \pm SD EC_{50} af sofosbuvir mod kimære replikoner, der koder NS5B-sekvenser fra kliniske isolater var $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$ for genotype 1a (n = 67), $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$ for genotype 1b (n = 29), $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ for genotype 2 (n = 15) og $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ for genotype 3a (n = 106). I disse analyser var den antivirale aktivitet af sofosbuvir *in vitro* mod de mindre almindelige genotyper 4, 5 og 6 sammenlignelige med aktiviteterne, der blev observeret for genotyper 1, 2 og 3.

Tilstedeværelsen af 40 % humant serum havde ingen virkning på sofosbuvirs anti-HCV-aktivitet.

Resistens

I cellekultur

HCV-replikoner med nedsat følsomhed over for sofosbuvir er blevet udvalgt i cellekultur for flere genotyper, herunder 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Nedsat følsomhed over for sofosbuvir var forbundet med den primære NS5B-substitution S282T i alle de undersøgte replikon-genotyper. Site-dirigeret mutagenese af S282T-substitutionen i replikoner fra 8 genotyper tildelte 2 til 18 gange nedsat følsomhed over for sofosbuvir, og reducerede den viral replikationskapacitet med 89 % til 99 %, sammenlignet med den tilhørende vildtype. I biokemiske analyser viste rekombinant NS5B-polymerase fra genotype 1b, 2a, 3a og 4a, der udtrykte S282T-substitutionen, reduceret følsomhed over for GS-461203, sammenlignet med de tilhørende vildtyper.

I kliniske studier – voksne

I en samlet analyse med 991 patienter, som fik sofosbuvir i fase III-studier, kvalificerede 226 patienter sig til resistensanalyse på grund af virologisk svigt eller tidlig seponering af studielægemidlet, samt at de havde HCV-rna > 1.000 IE/ml. NS5B-sekvenser efter *baseline* var tilgængelige for 225 ud af de 226 patienter, med dybe sekvensdata (afskæring for analyse på 1 %) for 221 af disse patienter. Substitutionen S282T, som er forbundet med resistens over for sofosbuvir, blev ikke detekteret hos nogen af disse patienter ved dyb sekventering eller populationssekventering. S282T-substitutionen i NS5B blev detekteret hos en enkelt patient, der fik monoterapi med Sovaldi i et fase II-studie. Denne patient havde < 1 % HCV S282T ved *baseline*, og udviklede S282T (> 99 %) 4 uger efter behandlingen, hvilket resulterede i en 13,5gange ændring i EC_{50} for sofosbuvir og en reduceret viral replikationskapacitet. S282T-substitutionen vendte tilbage til vildtypen i løbet af de næste 8 uger, og kunne ikke længere detekteres med dybe sekvensdata 12 uger efter behandlingen.

To NS5B-substitutioner, L159F og V321A, blev detekteret i recidivprøver efter behandlingen fra flere patienter med HCV-genotype 3-infektion i de kliniske fase III-studier. Der blev ikke detekteret skift i fænotype-følsomhed for sofosbuvir eller ribavirin i isolater fra patienter med disse substitutioner. Desuden blev der detekteret S282R- og L320F-substitutioner under behandling med dybe sekvensdata hos en patient før transplantation med et delvist behandlingsrespons. Den kliniske signifikans af disse fund er ukendt.

Virkning af *baseline* HCV-polymorfismer på behandlingsresultatet

Voksen population

Der blev indhentet *baseline* NS5B-sekvenser for 1.292 patienter fra fase III-studier ved populationssekventering, og S282T-substitutionen blev ikke detekteret hos nogen personer med en tilgængelig *baseline* sekvens. I en analyse, som evaluerede virkningen af *baseline* polymorfismer på behandlingens resultat, blev der ikke observeret nogen statistisk signifikant forbindelse mellem tilstedeværelsen af en HCV NS5B-variant ved *baseline* og behandlingsresultatet.

Pædiatrisk population

NS5B-sekvenser ved *baseline* blev opnået hos 47 patienter i fase II-studiet. Blandt dem havde én patient en NS5B RAV-substitution (F289L). Denne patient opnåede SVR12.

Krydsresistens

HCV-replikoner, der udtrykker substitutionen S282T, som er forbundet med resistens over for sofosbuvir, var helt følsomme over for andre klasser af anti-HCV-stoffer. Sofosbuvir bibeholdt aktivitet mod NS5B-substitutionerne L159F og L320F forbundet med resistens over for andre nukleosidhæmmere. Sofosbuvir var helt aktiv mod substitutioner, der var forbundet med resistens over

for andre direkte virkende antivirale midler med forskelle virkningsmekanismer, såsom NS5B non-nukleosidhæmmere, NS3-proteasehæmmere og NS5A-hæmmere.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af sofosbuvir blev evalueret i 5 fase III-studier hos i alt 1.568 voksne patienter med kronisk hepatitis C af genotype 1 til 6. Et studie blev udført hos behandlingsnaive patienter med genotype 1, 4, 5 eller 6 kronisk hepatitis C i kombination med peginterferon alfa 2a og ribavirin, og de andre 4 studier blev udført hos patienter med genotype 2 eller 3 kronisk hepatitis C i kombination med ribavirin, herunder et studie hos behandlingsnaivepatienter, et studie hos patienter, som var interferon-intolerante, -uegnede eller -uvillige, et studie hos patienter, der tidligere blev behandlet med et interferon-baseret program, og et studie hos alle patienter, uanset tidligere behandling eller egnethed til at få behandling med interferon. Patienterne i disse studier havde kompenseret leversygdom, herunder cirrose. Sofosbuvir blev administreret ved en dosis på 400 mg én gang dagligt. Ribavirindosis var vægtbaseret med 1.000-1.200 mg dagligt, administreret fordelt på to doser, og peginterferon alfa 2a-dosis, hvor det var relevant, var 180 µg ugentligt. Behandlingsvarigheden var fikseret i hvert studie, og den var ikke guidet af patienternes HCV-rna-niveauer (ingen responsguidet algoritme).

Plasma HCV-rna-værdier blev i de kliniske studier målt ved hjælp af COBAS TaqMan HCV-test (version 2.0) til brug med 'High Pure System'. Analysen havde et nedre kvantificeringsniveau (*lower limit of quantification, LLOQ*) på 25 IE/ml. Vedvarende virologisk respons (*sustained virologic response, SVR*) var det primære endepunkt til bestemmelse af helbredelsesraten for HCV, og det vedvarende virologiske respons blev defineret som HCV-rna under LLOQ 12 uger efter behandlingens afslutning (SVR12).

Kliniske studier hos patienter med kronisk hepatitis C med genotype 1, 4, 5 og 6 Behandlingsnaive voksne patienter - NEUTRINO (studie 110)

NEUTRINO var et *open-label*, enarmet studie, der evaluerede 12 ugers behandling med sofosbuvir i kombination med peginterferon alfa 2a og ribavirin hos behandlingsnaive patienter med HCV-infektion af genotype 1, 4, 5 eller 6.

Behandlede patienter (n = 327) havde en gennemsnitsalder på 54 år (interval: 19 til 70), 64 % af patienterne var mænd, 79 % var hvide, 17 % var sorte, 14 % var af spansk eller latinamerikansk herkomst, gennemsnitligt body mass index var 29 kg/m² (interval: 18 til 56 kg/m²), 78 % havde baseline HCV-rna over 6 log₁₀ IE/ml, 17 % havde cirrose, 89 % havde HCV-genotype 1 og 11 % havde HCV-genotype 4, 5 eller 6. Tabel 7 viser responsraterne for behandlingsgruppen med sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tabel 7: Responsrater i NEUTRINO-studiet

	SOF+PEG+RBV 12 uger (n = 327)
Samlet SVR12	91 % (296/327)
Resultat for patienter uden SVR12	
Virologisk svigt under behandling	0/327
Recidiv ^a	9 % (28/326)
Andet ^b	1 % (3/327)

a. Benævnelsen for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

b. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR12 og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. lost to follow-up).

Responsrater for udvalgte undergrupper vises i tabel 8.

Tabel 8: SVR12-rater for udvalgte undergrupper i NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 uger (n = 327)
Genotype	
Genotype 1	90 % (262/292)
Genotype 4, 5 eller 6	97 % (34/35)
Cirrose	
Nej	93 % (253/273)
Ja	80 % (43/54)
Race	
Sort	87 % (47/54)
Ikke sort	91 % (249/273)

SVR12-rater var sammenligneligt høje hos patienter med baseline IL28B C/Callel [94/95 (99 %)] og non-C/C (C/T eller T/T)-allel [202/232 (87 %)].

27/28 patienter med genotype 4 HCV opnåede SVR12. En enkelt person med genotype 5 og alle 6 patienter med genotype 6 HCV-infektion i dette studie opnåede SVR12.

Kliniske studier hos patienter med kronisk hepatitis C med genotype 2 og 3
Behandlingsnaive voksne - FISSION (studie 1231)

FISSION var et randomiseret, *open-label*, aktivt kontrolleret studie, der evaluerede 12 ugers behandling med sofosbuvir og ribavirin, sammenlignet med 24 ugers behandling med peginterferon alfa 2a og ribavirin hos behandlingsnaive patienter med HCV-infektion af genotype 2 eller 3. Ribavirin doserne, der blev anvendt i armene med sofosbuvir + ribavirin og peginterferon alfa 2a + ribavirin var hhv. vægtbaserede 1.000-1.200 mg/dag samt 800 mg/dag uanset vægt. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 og stratificeret efter cirrose (til stede *versus* ikke til stede), HCV-genotype (2 *versus* 3) og *baseline* HCV-rna-niveau (< 6 log₁₀ IE/ml *versus* ≥ 6 log₁₀ IE/ml). Patienter med HCV af genotype 2 eller 3 blev inkluderet i et forhold på ca. 1:3.

Behandlede patienter (n = 499) havde en gennemsnitsalder på 50 år (interval: 19 til 77), 66 % af patienterne var mænd, 87 % var hvide, 3 % var sorte, 14 % var af spansk eller latinamerikansk herkomst, gennemsnitligt body mass index var 28 kg/m² (interval: 17 til 52 kg/m²), 57 % havde *baseline* HCV-rna-niveauer over 6 log₁₀ IE/ml, 20 % havde cirrose, 72 % havde HCV-genotype 3. Tabel 9 viser responsraterne for behandlingsgrupperne med sofosbuvir + ribavirin og peginterferon alfa + ribavirin.

Tabel 9: Responsrater i FISSION-studiet

	SOF+RBV 12 uger (n = 256)^a	PEG+RBV 24 uger (n = 243)
Samlet SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotype 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotype 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Resultat for patienter uden SVR12		
Virologisk svigt under behandling	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Recidiv ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Andet ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. Virkningsanalysen omfatter 3 patienter med rekombinant genotype 2/1 HCV-infektion.

b. Benævnelsen for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

c. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR12 og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. lost to follow-up).

Forskellen i de samlede SVR12-rater mellem behandlingsgrupperne med sofosbuvir + ribavirin og peginterferon alfa + ribavirin var 0,3 % (95 % konfidensinterval: -7,5 % til 8,0 %), og studiet opfyldte det prædefinerede kriterium for non-inferioritet.

Responsraterne for patienter med cirrose ved *baseline* er vist i tabel 10 efter HCV-genotype.

Tabel 10: SVR12-rater efter cirrose og genotype i FISSION-studiet

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

a. Virkningsanalysen omfatter 3 patienter med rekombinant genotype 2/1 HCV-infektion.

Voksne, som var interferon-intolerante, -uegnede eller -uvillige - POSITRON (studie 107)

POSITRON var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, der evaluerede 12 ugers behandling med sofosbuvir og ribavirin (n = 207), sammenlignet med placebo (n = 71) hos patienter, som var interferon-intolerante, -uegnede eller -uvillige. Patienterne blev randomiseret i forholdet 3:1, og stratificeret efter cirrose (til stede *versus* ikke til stede).

Behandlede patienter (n = 278) havde en gennemsnitsalder på 54 år (interval: 21 til 75), 54 % af patienterne var mænd, 91 % var hvide, 5 % var sorte, 11 % var af spansk eller latinamerikansk herkomst, gennemsnitligt body mass index var 28 kg/m² (interval: 18 til 53 kg/m²), 70 % havde *baseline* HCV-rna-niveauer over 6 log₁₀ IE/ml, 16 % havde cirrose, 49 % havde HCV-genotype 3. Andelen af patienter, som var interferon-intolerante, -uegnede eller -uvillige var hhv. 9 %, 44 % og 47 %. De fleste patienter havde ingen tidligere HCV-behandling (81,3 %). Tabel 11 viser responsraterne for behandlingsgrupperne med sofosbuvir + ribavirin og placebo.

Tabel 11: Responsrater i POSITRON-studiet

	SOF+RBV 12 uger (n = 207)	Placebo 12 uger (n = 71)
Samlet SVR12	78 % (161/207)	0/71
Genotype 2	93 % (101/109)	0/34
Genotype 3	61 % (60/98)	0/37
Resultat for patienter uden SVR12		
Virologisk svigt under behandling	0/207	97 % (69/71)
Recidiv ^a	20 % (42/205)	0/0
Andet ^b	2 % (4/207)	3 % (2/71)

a. Benævnelsen for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

b. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR12 og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. lost to follow-up).

SVR12-raten i behandlingsgruppen med sofosbuvir + ribavirin var statistisk signifikant, sammenlignet med placebo (p < 0,001).

Tabel 12 viser analyse af undergrupperne efter genotype for cirrose og interferon klassifikation.

Tabel 12: SVR12-rater for udvalgte undergrupper efter genotype i POSITRON

	SOF+RBV 12 uger	
	Genotype 2 (n = 109)	Genotype 3 (n = 98)
Cirrose		
Nej	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Ja	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Interferon-klassifikation		
Uegnet	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Intolerant	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Uvillig	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Tidligere behandlede voksne - FUSION (studie 108)

FUSION var et randomiseret, dobbeltblindet studie, der evaluerede 12 eller 16 ugers behandling med sofosbuvir og ribavirin hos patienter, der ikke opnåede SVR med tidligere interferon-baseret behandling (patienter med recidiv og non-responders). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1, og stratificeret efter cirrose (til stede *versus* ikke til stede) og HCV-genotype (2 *versus* 3).

Behandlede patienter (n = 201) havde en gennemsnitsalder på 56 år (interval: 24 til 70), 70 % af patienterne var mænd, 87 % var hvide, 3 % var sorte, 9 % var af spansk eller latinamerikansk herkomst, gennemsnitligt body mass index var 29 kg/m² (interval: 19 til 44 kg/m²), 73 % havde *baseline* HCV-rna-niveauer over 6 log₁₀ IE/ml, 34 % havde cirrose, 63 % havde HCV-genotype 3, 75 % havde tidligere recidiv. Tabel 13 viser responsraterne for behandlingsgrupperne med sofosbuvir + ribavirin efter 12 uger og 16 uger.

Tabel 13: Responsrater i FUSION-studiet

	SOF+RBV 12 uger (n = 103)^a	SOF+RBV 16 uger (n = 98)^a
Samlet SVR12	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotype 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotype 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Resultat for patienter uden SVR12		
Virologisk svigt under behandling	0/103	0/98
Recidiv ^b	48 % (49/100)	29 % (28/98)
Andet ^c	3 % (3/103)	0/98

a. Virkningsanalysen omfatter 6 patienter med rekombinant genotype 2/1 HCV-infektion.

b. Benævnelsen for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

c. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR12 og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. *lost to follow-up*).

Tabel 14 viser analyse af undergrupper efter genotype for cirrose og respons på tidligere HCV-behandling.

Tabel 14: SVR12-rater for udvalgte undergrupper efter genotype i FUSION-studiet

	Genotype 2		Genotype 3	
	SOF+RBV 12 uger (n = 39)	SOF+RBV 16 uger (n = 35)	SOF+RBV 12 uger (n = 64)	SOF+RBV 16 uger (n = 63)
Cirrose				
Nej	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Ja	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Respons på tidligere HCV-behandling				
Recidiv	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Ingen respons	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Behandlingsnaive og tidligere behandlede voksne - VALENCE (studie 133)

VALENCE var et fase III-studie, der evaluerede sofosbuvir i kombination med vægtbaseret ribavirin til behandlingen af HCV-genotype 2 eller 3-infektion hos behandlingsnaive patienter eller patienter, der ikke opnåede SVR med tidligere interferon-baseret behandling, herunder patienter med kompenseret cirrose. Studiet blev designet som en direkte sammenligning af sofosbuvir og ribavirin *versus* placebo i 12 uger. Baseret på opdukkende data blev studiet imidlertid afblindet, og alle HCV-genotype 2-patienter fortsatte med at få sofosbuvir og ribavirin i 12 uger, mens behandlingen for HCV-genotype 3-patienter blev forlænget til 24 uger. Elleve HCV-genotype 3-patienter havde allerede gennemført behandlingen med sofosbuvir og ribavirin i 12 uger på ændringstidspunktet.

Behandlede patienter (n = 419) havde en gennemsnitsalder på 51 år (interval: 19 til 74); 60 % af patienter var mænd, gennemsnitlige body mass index var 25 kg/m² (interval: 17 til 44 kg/m²),

gennemsnitlige *baseline* HCV-rna-niveau var 6,4 log₁₀ IE/ml, 21 % havde cirrose, 78 % havde HCV-genotype 3, 65 % havde tidligere recidiv. Tabel 15 viser responsraterne for behandlingsgrupperne med sofosbuvir + ribavirin efter 12 uger og 24 uger.

Patienterne, der fik placebo, er ikke inkluderet i disse tabeller, da ingen af dem opnåede SVR12.

Tabel 15: Responsrater i VALENCE-studiet

	Genotype 2 SOF+RBV 12 uger (n = 73)	Genotype 3 SOF+RBV 12 uger (n = 11)	Genotype 3 SOF+RBV 24 uger (n = 250)
Samlet SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Resultat for patienter uden SVR12			
Virologisk svigt under behandling	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Recidiv ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Andet ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

a. Benævnelsen for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

b. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR12 og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. *lost to follow-up*).

Tabel 16 viser analyse af undergrupper efter genotype overfor cirrose og eksponering for tidligere HCV-behandling.

Tabel 16: SVR12-rater for udvalgte undergrupper efter genotype i VALENCE-studiet

	Genotype 2 SOF+RBV 12 uger (n = 73)	Genotype 3 SOF+RBV 24 uger (n = 250)
Behandlingsnaive	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Uden cirrose	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Cirrose	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Behandlingerfarne	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Uden cirrose	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Cirrose	88 % (7/8)	60 % (27/45)

SVR12 til SVR24 overensstemmelse

Overensstemmelsen mellem SVR12 og SVR24 (SVR 24 uger efter afsluttet behandling) efter behandling med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller pegyleret interferon viser en positiv prædiktiv værdi på 99 %, og en negativ prædiktiv værdi på 99 %.

Klinisk virkning og sikkerhed hos specielle populationer

Voksne patienter med samtidig infektion med HCV og hiv - PHOTON-1 (studie 123)

Sofosbuvir blev undersøgt i et *open-label* klinisk studie, der evaluerede sikkerheden og virkningen af 12 eller 24 ugers behandling med sofosbuvir og ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C af genotype 1, 2 eller 3 og samtidig infektion med hiv-1. Patienter med genotype 2 og 3 var enten behandlingsnaive eller -erfarne, hvorimod patienter med genotype 1 var naive før behandlingen.

Behandlingsvarigheden var 12 uger hos behandlingsnaive patienter med HCV-genotype 2 eller 3-infektion, og 24 uger hos behandlingserfarne patienter med HCV-genotype 3-infektion, samt hos patienter med genotype 1 HCV-infektion. Patienterne fik 400 mg sofosbuvir og vægtbaseret ribavirin (1.000 mg til patienter, der vejede < 75 kg eller 1.200 mg for patienter, der vejede ≥ 75 kg).

Patienterne fik enten ikke antiretroviral behandling med et CD4+ cellletal på > 500 celler/mm³, eller de havde virologisk supprimeret hiv-1 med et CD4+ cellletal > 200 celler/mm³. 95 % af patienterne fik antiretroviral behandling på inklusionstidspunktet. Foreløbige data for SVR12 er tilgængelige for 210 patienter.

Tabel 17 viser responsrater efter genotype og eksponering overfor tidligere HCV-behandling.

Tabel 17: Responsrater i PHOTON-1-studiet

	Genotype 2/3 behandlingsnaive SOF+RBV 12 uger (n = 68)	Genotype 2/3 behandlingserfarne SOF+RBV 24 uger (n = 28)	Genotype 1 behandlingsnaive SOF+RBV 24 uger (n = 114)
Samlet SVR12	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Resultat for patienter uden SVR12			
Virologisk svigt under behandling	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Recidiv ^a	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Andet ^b	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

a. Benævnelser for recidiv er antallet af patienter med HCV-rna < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.

b. Andet omfatter patienter, der ikke opnåede SVR12 og ikke opfyldte kriterierne for virologisk svigt (f.eks. *lost to follow-up*).

Tabel 18 viser analyse af undergrupper efter genotype for cirrose.

Tabel 18: SVR12-rater for udvalgte undergrupper efter genotype i PHOTON-1-studiet

	HCV-genotype 2		HCV-genotype 3	
	SOF+RBV 12 uger TN (n = 26)	SOF+RBV 24 uger TE (n = 15)	SOF+RBV 12 uger TN (n = 42)	SOF+RBV 24 uger TE (n = 13)
Samlet	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Uden cirrose	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Cirrose	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

TN = behandlingsnaive, TE = behandlingserfarne.

Voksne patienter, der venter på levertransplantation – studie 2025

Sofosbuvir blev undersøgt hos HCV-inficerede patienter før de gennemgik levertransplantation i et open-label klinisk studie, der evaluerede sikkerheden og virkningen af sofosbuvir og ribavirin, der blev administreret før transplantationen for at undgå HCV-reinfektion efter transplantationen. Det primære endepunkt i studiet var virologisk respons efter transplantationen (pTVR, HCV-rna < LLOQ 12 uger efter transplantationen). HCV-inficerede patienter, uanset genotype, med hepatocellulært karcinom (HCC), der opfylder MILAN-kriterierne, fik 400 mg sofosbuvir og 1.000-1.200 mg ribavirin dagligt i maks. 24 uger, hvilket senere blev ændret til 48 uger, eller indtil tidspunktet for levertransplantation, hvis det forekom først. En interimanalyse blev udført hos 61 patienter, der fik sofosbuvir og ribavirin. Hovedparten af patienterne havde HCV-genotype 1, 44 patienter havde CPT klasse A og 17 patienter havde CPT klasse B. Ud af disse 61 patienter gennemgik 44 patienter levertransplantation efter op til 48 ugers behandling med sofosbuvir og ribavirin, 41 havde HCV-rna < LLOQ på tidspunktet for transplantationen. De virologiske responsrater for de første 41 patienter, der blev transplanteret med HCV-rna < LLOQ er beskrevet i tabel 19. Varigheden af viral suppression før transplantation var den bedste prædiktive faktor for pTVR hos de patienter, der havde HCV-rna < LLOQ på tidspunktet for transplantationen.

Tabel 19: Virologisk respons efter transplantation hos patienter med HCV-rna < LLOQ på tidspunktet for levertransplantation

	Uge 12 efter transplantation (pTVR)^b
Virologisk respons hos evaluerbare patienter ^a	23/37 (62 %)

a. Evaluerbare patienter er defineret som de patienter, som har nået det specificerede tidspunkt på tidspunktet for interimanalysen.

b. pTVR: virologisk respons efter transplantation (HCV-rna < LLOQ 12 uger efter proceduren).

Hos patienter, der fik seponeret behandlingen efter 24 uger, i henhold til protokollen, var recidivraten 11/15.

Voksne patienter, der har gennemgået en levertransplantation – studie 0126

Sofosbuvir blev undersøgt i et åbent klinisk studie, der evaluerede sikkerheden og virkningen af 24 ugers behandling med sofosbuvir og ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C, der havde gennemgået en levertransplantation. Egnede patienter var ≥ 18 år og havde gennemgået en levertransplantation 6 til 150 måneder før screening. Patienterne havde HCV-rna $\geq 10^4$ IE/ml ved screening og dokumenteret evidens for kronisk HCV-infektion inden transplantationen. Startdosis af ribavirin var 400 mg daglig fordelt på flere doser. Hvis patienterne opretholdt hæmoglobinniveau ≥ 12 g/dl, blev ribavirindosis øget ved uge 2, 4 og op til hver 4. uge, indtil den passende vægtbaserede dosis (1.000 mg dagligt hos patienter < 75 kg, 1.200 mg dagligt hos patienter ≥ 75 kg) blev nået. Den gennemsnitlige ribavirindosis var 600-800 mg dagligt ved uge 4-24.

40 patienter (33 med HCV-genotype 1-infektion, 6 med HCV-genotype 3-infektion og 1 med HCV-genotype 4-infektion) indgik, hvoraf 35 havde tidligere svigt af interferonbaseret behandling, og 16 havde cirrose. 28 ud af 40 (70 %) patienter opnåede SVR12: 22/33 (73 %) med HCV-genotype 1-infektion, 6/6 (100 %) med HCV-genotype 3-infektion og 0/1 (0 %) med HCV-genotype 4-infektion. Alle patienter, der opnåede SVR12, opnåede SVR24 og SVR48.

Oversigt over resultater for behandlingsprogram og behandlingsvarighed, en sammenligning af studier
De følgende tabeller (tabel 20 til tabel 23) viser data fra fase II- og fase III-studier, relevante for doseringen, for at hjælpe klinikerne med at bestemme det bedste behandlingsprogram for individuelle patienter.

Tabel 20: Resultater for behandlingsprogram og behandlingsvarighed, en sammenligning af studier af HCV-genotype 1-infektion

Patientpopulation (Studienummer /-navn)	Behandlingsprogram/-varighed	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 uger	Samlet	90 % (262/292)
		Genotype 1a	92 % (206/225)
		Genotype 1b	83 % (55/66)
		Uden cirrose	93 % (253/273)
		Cirrose	80 % (43/54)
Behandlingsnaive med samtidig hiv-infektion (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 uger	Samlet	76 % (87/114)
		Genotype 1a	82 % (74/90)
		Genotype 1b	54 % (13/24)
		Uden cirrose	77 % (84/109)
		Cirrose	60 % (3/5)
Behandlingsnaive (QUANTUM ^b og 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 uger	Samlet ^c	65 % (104/159)
		Genotype 1a ^c	69 % (84/121)
		Genotype 1b ^c	53 % (20/38)
		Uden cirrose ^c	68 % (100/148)
		Cirrose ^c	36 % (4/11)

n = antal patienter med SVR12-respons; N = totalt antal patienter pr. gruppe.

a. For tidligere behandlede patienter med HCV-infektion af genotype 1, eksisterer der ingen data med kombinationen af sofosbuvir, peginterferon alfa og ribavirin. Det bør overvejes at behandle disse patienter, og muligvis forlænge behandlingsvarigheden med sofosbuvir, peginterferon alfa og ribavirin på over 12 uger og op til 24 uger, især for de undergrupper, der har en eller flere faktorer, der historisk er forbundet med lavere responsrater for interferon-baserede behandlinger (tidligere nul-respons til peginterferon alfa og ribavirinbehandling, fremskreden fibrose/cirrose, høje virale koncentrationer ved *baseline*, sort race, IL28B non CC-genotype).

b. Disse er eksplorative eller fase II-studier. Resultaterne bør fortolkes med forsigtighed, da tallene for personerne er små, og SVR-rater kan være påvirket af patientudvælgelsen.

c. Samlede data fra begge studier.

Table 21: Results for treatment program and treatment duration, a comparison of studies of HCV-genotype 2-infection

Patientpopulation (Studienummer /-navn)	Behandlingsprogram/-varighed	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive (FISSION)	SOF+RBV 12 uger	Samlet	95 % (69/73)
		Uden cirrose	97 % (59/61)
		Cirrose	83 % (10/12)
Interferon-intolerante, -uegnede eller -uvillige (POSITRON)	SOF+RBV 12 uger	Samlet	93 % (101/109)
		Uden cirrose	92 % (85/92)
		Cirrose	94 % (16/17)
Behandlingserfarne (FUSION)	SOF+RBV 12 uger	Samlet	82 % (32/39)
		Uden cirrose	90 % (26/29)
		Cirrose	60 % (6/10)
Behandlingsnaive (VALENCE)	SOF+RBV 12 uger	Samlet	97 % (31/32)
		Uden cirrose	97 % (29/30)
		Cirrose	100 % (2/2)
Behandlingserfarne (VALENCE)	SOF+RBV 12 uger	Samlet	90 % (37/41)
		Uden cirrose	91 % (30/33)
		Cirrose	88 % (7/8)
Behandlingserfarne (FUSION)	SOF+RBV 16 uger	Samlet	89 % (31/35)
		Uden cirrose	92 % (24/26)
		Cirrose	78 % (7/9)
Behandlingsnaive med samtidig hiv-infektion (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 uger	Samlet	88 % (23/26)
		Uden cirrose	88 % (22/25)
		Cirrose	100 % (1/1)
Behandlingserfarne med samtidig hiv-infektion (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 uger	Samlet ^a	93 % (14/15)
		Uden cirrose ^a	92 % (12/13)
		Cirrose ^a	100 % (2/2)
Behandlingsnaive (ELECTRON ^b og PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 uger	Samlet ^c	96 % (25/26)
Behandlingserfarne (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 uger	Samlet	96 % (22/23)
		Uden cirrose	100 % (9/9)
		Cirrose	93 % (13/14)

n = antal patienter med SVR12-respons; N = totalt antal patienter pr. gruppe.

a. Disse data er foreløbige.

b. Disse er eksplorative eller fase II-studier. Resultaterne bør fortolkes med forsigtighed, da tallene for personerne er små, og SVR-rater kan være påvirket af patientudvælgelsen. I ELECTRON-studiet (N = 11) var varigheden af peginterferon alfa i intervallet fra 4-12 uger i kombination med sofosbuvir +ribavirin.

c. Alle patienterne var uden cirrose i disse to studier.

Tabel 22: Resultater for behandlingsprogram og behandlingsvarighed, en sammenligning af studier af HCV-genotype 3-infektion

Patientpopulation (Studienummer /-navn)	Behandlingsprogram/-varighed	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive (FISSION)	SOF+RBV 12 uger	Samlet	56 % (102/183)
		Uden cirrose	61 % (89/145)
		Cirrose	34 % (13/38)
Interferon-intolerante, -uegnede eller -uvillige (POSITRON)	SOF+RBV 12 uger	Samlet	61 % (60/98)
		Uden cirrose	68 % (57/84)
		Cirrose	21 % (3/14)
Behandlingserfarne (FUSION)	SOF+RBV 12 uger	Samlet	30 % (19/64)
		Uden cirrose	37 % (14/38)
		Cirrose	19 % (5/26)
Behandlingserfarne (FUSION)	SOF+RBV 16 uger	Samlet	62 % (39/63)
		Uden cirrose	63 % (25/40)
		Cirrose	61 % (14/23)
Behandlingsnaive (VALENCE)	SOF+RBV 24 uger	Samlet	93 % (98/105)
		Uden cirrose	94 % (86/92)
		Cirrose	92 % (12/13)
Behandlingserfarne (VALENCE)	SOF+RBV 24 uger	Samlet	77 % (112/145)
		Uden cirrose	85 % (85/100)
		Cirrose	60 % (27/45)
Behandlingsnaive med samtidig hiv-infektion (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 uger	Samlet	67 % (28/42)
		Uden cirrose	67 % (24/36)
		Cirrose	67 % (4/6)
Behandlingserfarne med samtidig hiv-infektion (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 uger	Samlet ^a	92 % (12/13)
		Uden cirrose ^a	100 % (8/8)
		Cirrose ^a	80 % (4/5)
Behandlingsnaive (ELECTRON ^b og PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 uger	Samlet ^c	97 % (38/39)
Behandlingserfarne (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 uger	Samlet	83 % (20/24)
		Uden cirrose	83 % (10/12)
		Cirrose	83 % (10/12)

n = antal patienter med SVR12-respons; N = totalt antal patienter pr. gruppe.

a. Disse data er foreløbige.

b. Disse er eksplorative eller fase II-studier. Resultaterne bør fortolkes med forsigtighed, da tallene for personerne er små, og SVR-rater kan være påvirket af patientudvælgelsen. I ELECTRON-studiet (N = 11) var varigheden af peginterferon alfa i intervallet fra 4-12 uger i kombination med sofosbuvir+ribavirin.

c. Alle patienterne var uden cirrose i disse to studier.

Tabel 23 Resultater for behandlingsprogram og behandlingsvarighed, en sammenligning af studier af HCV-genotype 4, 5 og 6-infektion

Patientpopulation (Studienummer /-navn)	Behandlingsprogram/-varighed	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 uger	Samlet	97 % (34/35)
		Uden cirrose	100 % (33/33)
		Cirrose	50 % (1/2)

n = antal patienter med SVR12-respons; N = totalt antal patienter pr. gruppe.

Pædiatrisk population

Sofosbuvirs virkning hos HCV-inficerede patienter i alderen 12 til <18 år blev evalueret i et fase II, ublindt klinisk studie, der inkluderede 50 patienter med genotype 2 (n = 13) eller genotype 3 (n = 37) kronisk HCV-infektion. Patienter i studiet med HCV-genotype 2- eller 3-infektion blev behandlet med sofosbuvir med ribavirin i henholdsvis 12 eller 24 uger.

Gennemsnitsalderen for de 50 behandlede patienter var 15 år (interval: 12 til 17). 42 % af patienterne var kvinder, 90 % var hvide, 4 % var sorte, 2 % var asiater, og 4 % var af spansk/latinamerikansk oprindelse. Det gennemsnitlige body mass index var 22 kg/m² (interval: 16 til 32 kg/m²); 18 % var behandlingserfarne, 66 % havde HCV rna-niveauer større end eller lig med 800.000 IE/ml ved

baseline; 74 % af patienterne havde non-CC IL28B alleler (CT eller TT). Ingen patienter havde kendt cirrose. De fleste patienter (69 %) var blevet inficeret gennem vertikal transmission.

SVR12-raten var 100 % (13/13) i genotype 2-patienter og 97 % (36/37) i genotype 3-patienter. Ingen patienter havde virologisk svigt eller recidiverede under behandling. Én patient med genotype 3 HCV-infektion opnåede SVR4, men kom ikke tilbage til SVR12-besøget.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Sofosbuvir er et nukleotid prodrug, der metaboliseres i udstrakt grad. Den aktive metabolit dannes i hepatocytter og ses ikke i plasma. Den primære (> 90 %) metabolit, GS-331007, er inaktiv. Den dannes via sekventielle og parallelle veje til dannelsen af den aktive metabolit.

Absorption

De farmakokinetiske egenskaber for sofosbuvir og den primære cirkulerende metabolit, GS-331007, er blevet evalueret hos raske voksne personer, og hos patienter med kronisk hepatitis C. Efter oral administration blev sofosbuvir absorberet hurtigt, og den maksimale plasmakoncentration blev observeret ~0,5-2 timer efter dosering, uanset dosisniveau. Den maksimale plasmakoncentration af GS-331007 blev observeret 2 til 4 timer efter dosering. Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse hos patienter med HCV-infektion af genotype 1 til 6 (n = 986) var steady-state AUC₀₋₂₄ for sofosbuvir og GS-331007 hhv. 1.010 ng•t/ml og 7.200 ng•t/ml. I forhold til raske personer (n = 284) var sofosbuvir og GS-331007 AUC₀₋₂₄ hhv. 57 % højere og 39 % lavere hos HCV-inficerede patienter.

Virkning af mad

I forhold til fastende tilstande, sænkede administrationen af en enkelt dosis sofosbuvir sammen med et standardiseret måltid med højt fedtindhold absorptions hastigheden af sofosbuvir. Absorptionsgraden af sofosbuvir blev forhøjet ca. 1,8 gange, uden en betydelig virkning på den maksimale plasmakoncentration. Eksponeringen for GS-331007 var uændret sammen med et måltid med højt fedtindhold.

Fordeling

Sofosbuvir er ikke et substrat for hepatiske optagelsestransportere, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1 eller 1B3, eller organisk kation-transporter (OCT) 1. Selvom det gennemgår aktiv tubulær sekretion er GS-331007 ikke et substrat for renale transportere, herunder organisk anion-transporter (OAT) 1 eller 3, OCT 2, MRP2, P-gp, BCRP og MATE1. Sofosbuvir og GS-331007 er ikke hæmmere af lægemiddeltransporterne P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1. GS-331007 er ikke hæmmer af OAT1, OCT2 eller MATE1.

Sofosbuvir er ca. 85 % bundet til humane plasmaproteiner (*ex vivo*-data), og bindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationen i intervallet fra 1 µg/ml til 20 µg/ml. Proteinbinding af GS-331007 var minimal i humant plasma. Efter en enkelt 400 mg dosis af [¹⁴C]-sofosbuvir hos raske personer, var forholdet af ¹⁴C-radioaktivitet mellem blod og plasma ca. 0,7.

Biotransformation

Sofosbuvir metaboliseres i udbredt grad i leveren, så der dannes den farmakologisk aktive nukleosid-analog triphosphat GS-461203. Den metaboliske aktiveringsvej omfatter sekventiel hydrolyse af carboxylesterdelen, hvilket katalyseres af humant cathepsin A (CatA) eller carboxylesterase 1 (CES1) og phosphoramidat-kløvning af histidin-triad nukleotid-bindende protein 1 (HINT1), efterfulgt af phosphorylering af pyrimidin-nukleotid-biosyntesevejen. Defosforylering fører til dannelse af nukleosidmetabolitten GS-331007, der ikke kan refofosforyleres effektivt, og som mangler anti-HCV-aktivitet *in vitro*. Sofosbuvir og GS-331007 er ikke substrater for eller hæmmere af UGT1A1 eller CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6.

Efter en enkelt 400 mg oral dosis af [¹⁴C]-sofosbuvir udgjorde sofosbuvir og GS-331007 ca. hhv. 4 % og > 90 % af det lægemiddelrelaterede materiale (summen af molekylvægt-justeret AUC for sofosbuvir og metabolitterne herfra) systemisk eksponering.

Elimination

Efter en enkelt 400 mg oral dosis af [¹⁴C]-sofosbuvir, var den gennemsnitlige totale genfinding af dosis over 92 %, og bestod af ca. 80 %, 14 % og 2,5 %, som blev genfundet i hhv. urin, fæces og udåndingsluft. Størstedelen af den sofosbuvirdosis, der blev genfundet i urinen, var GS-331007 (78 %), men 3,5 % blev genfundet som sofosbuvir. Disse data indikerer, at nyreclearance er den største eliminationsvej for GS-331007, hvor en stor del secernerer aktivt. De gennemsnitlige terminale halveringstider for sofosbuvir og GS-331007 var hhv. 0,4 og 27 timer.

Linearitet/non-linearitet

Dosislinearitet for sofosbuvir og den primære metabolit, GS-331007, blev evalueret hos fastende, raske personer. Sofosbuvir og GS-331007 AUC'er er næsten dosisproportionale over doseringsintervallet fra 200 mg til 400 mg.

Farmakokinetik hos specielle populationer

Køn og race

Der blev ikke identificeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske forskelle, der skyldes køn eller race, for sofosbuvir og GS-331007.

Ældre personer

Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede patienter viste, at inden for det analyserede aldersinterval (19 til 75 år), havde alder ingen klinisk relevant virkning på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007. Kliniske studier af sofosbuvir omfattede 65 patienter i alderen 65 år og derover. De observerede responsrater for patienter over 65 år var sammenlignelige med raterne for yngre patienter i alle behandlingsgrupperne.

Nedsat nyrefunktion

Sofosbuvirs farmakokinetik blev undersøgt hos HCV-negative patienter med let (eGFR \geq 50 og $<$ 80 ml/min/1,73m²), moderat (eGFR \geq 30 og $<$ 50 ml/min/1,73m²), svært nedsat nyrefunktion (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) og patienter med ESRD, der krævede hæmodialyse efter en enkelt 400 mg dosis sofosbuvir. I forhold til patienter med normal nyrefunktion (eGFR $>$ 80 ml/min/1,73 m²) var sofosbuvir AUC_{0-inf} 61 %, 107 % og 171 % højere ved let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, mens GS-331007 AUC_{0-inf} var hhv. 55 %, 88 % og 451 % højere. Hos patienter med ESRD, i forhold til patienter med normal nyrefunktion, var sofosbuvir AUC_{0-inf} 28 % højere, når sofosbuvir blev doseret 1 time før hæmodialyse, sammenlignet med 60 % højere, når sofosbuvir blev doseret 1 time efter hæmodialyse. AUC_{0-inf} for GS-331007 hos patienter med ESRD kunne ikke bestemmes på pålidelig vis. Data indikerer imidlertid en mindst 10 gange og 20 gange højere eksponering for GS-331007 hos patienter med ESRD, sammenlignet med normale patienter, når Sovaldi blev administreret hhv. 1 time før eller 1 time efter hæmodialyse.

Hæmodialyse er effektivt til at fjerne (53 % ekstraktionsforhold) den dominerende cirkulerende metabolit, GS-331007. En 4-timers hæmodialysesession fjernede ca. 18 % af den administrerede dosis. Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Sikkerheden af Sovaldi er ikke blevet vurderet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller ESRD (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Sofosbuvirs farmakokinetik blev undersøgt efter 7 dages dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-inficerede patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (CPT klasse B og C). I forhold til patienter med normal leverfunktion var sofosbuvir AUC₀₋₂₄ 126 % og 143 % højere ved moderat og svært nedsat leverfunktion, mens GS-331007 AUC₀₋₂₄ var hhv. 18 % og 9 % højere. Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede patienter indikerer, at cirrose ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007. Der anbefales ingen dosisjustering af sofosbuvir for patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Eksponeringer for sofosbuvir og GS-331007 hos unge i alderen 12 til <18 år var lig med eksponeringer hos voksne fra fase II/III-studier efter administration af sofosbuvir (400 mg). Farmakokinetikken af sofosbuvir og GS-331007 hos pædiatriske patienter <12 år er ikke klarlagt.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Virkning, udtrykt som et hurtigt virologisk respons, har vist sig at korrelere med eksponering for sofosbuvir såvel som for GS-331007. Ingen af disse to enheder har imidlertid vist sig at være en generel surrogatmarkør for virkning (SVR12) ved den terapeutiske dosis på 400 mg.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksikologiske studier med gentagne doser hos rotter og hunde, forårsagede høje doser af den 1:1 diastereomere blanding bivirkninger i leveren (hunde) og hjertet (rotter) samt i mave-tarm-kanalen (hunde). Eksponering for sofosbuvir i studier med gnavere kunne ikke detekteres, hvilket sandsynligvis skyldes en høj esteraseaktivitet. Eksponeringen for den primære metabolit, GS-331007, ved den dosis, der forårsagede bivirkninger, var imidlertid 29 gange (rotter) og 123 gange (hunde) højere end den kliniske eksponering ved 400 mg sofosbuvir. Der blev ikke observeret nogen fund i lever og hjerte i kroniske toksicitetsstudier ved eksponeringer, der var 9 gange (rotter) og 27 gange (hunde) højere end den kliniske eksponering.

Sofosbuvir var ikke genotoksisk i et arsenal af *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, herunder bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelse med lymfocytter fra humant perifert blod og *in vivo* mikronukleus-analyser hos mus.

Studier af karcinogenicitet hos mus og rotter indikerer ikke karcinogenicitet af sofosbuvir administreret ved doser op til 600 mg/kg/dag hos mus og 750 mg/kg/dag hos rotter. Eksponering for GS-331007 i disse studier var op til 30 gange (mus) og 15 gange (rotter) højere end den kliniske eksponering ved 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir havde ingen virkning på embryo-føtal levedygtighed eller på fertilitet hos rotter, og det var ikke teratogent i udviklingsstudier med rotter og kaniner. Ingen afvigende virkning blev rapporteret på adfærd, reproduktion eller afkommets udvikling hos rotter. I studier med kaniner var eksponeringen for sofosbuvir 9 gange den forventede kliniske eksponering. I rottestudierne kunne eksponeringen for sofosbuvir ikke bestemmes, men eksponeringsmarginer baseret på den primære humane metabolit var i intervallet fra 8 til 28 gange højere end den kliniske eksponering ved 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir-derivateret materiale blev overført over placenta hos drægtige rotter og ind i mælken hos diegivende rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))

Croscarmellosenatrium

Kolloid vandfri silica (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talcum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Sovaldi tabletter leveres i tabletholdere af højdensitets polyethylen (HDPE) med et børnesikret lukke af polypropylen, som indeholder 28 filmovertrukne tabletter med et tørremiddel af silicagel og en polyester spiral.

De følgende pakningsstørrelser er tilgængelige: ydre kartoner indeholdende 1 tabletholder med 28 filmovertrukne tabletter, og ydre kartoner indeholdende 84 (3 tabletholdere med 28) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16 januar 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at vurdere recidiv af hepatocellulært karcinom associeret med Sovaldi skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne fra et prospektivt sikkerhedsstudie baseret på en vedtagen protokol med brug af data fra en kohorte af en veldefineret gruppe patienter. Den endelige studierapport skal indsendes i:	2. kvartal 2021

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ FLASKE OG KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 400 mg filmovertrukne tabletter
sofosbuvir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg sofosbuvir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter.
84 (3 tabletbeholdere med 28) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/894/001 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/894/002 84 (3 tabletkompartimenter med 28) filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sovaldi [Kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Sovaldi 400 mg filmovertrukne tabletter sofosbuvir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sovaldi
3. Sådan skal du tage Sovaldi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sovaldi indeholder det aktive stof sofosbuvir, som gives til behandling af infektion med hepatitis C-virus hos voksne og unge i alderen 12 år op til 18 år.

Hepatitis C er en virus infektion i leveren. Dette lægemiddel virker ved at sænke mængden af hepatitis C-virus i din krop, og fjerne virus fra dit blod i løbet af en tidsperiode.

Sovaldi tages altid sammen med andre lægemidler. Det vil ikke virke alene. Det tages almindeligvis sammen med enten:

- Ribavirin eller
- Peginterferon alfa og ribavirin

Det er meget vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for de andre lægemidler, som du vil tage sammen med det. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om dine lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sovaldi

Tag ikke Sovaldi

- hvis du er allergisk over for sofosbuvir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sovaldi (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).

→ Hvis dette gælder for dig, skal du straks fortælle det til lægen.

- **hvis du aktuelt tager nogle af de følgende lægemidler:**
 - **Rifampicin og rifabutin** (antibiotika, der anvendes til behandling af infektioner, herunder tuberkulose)
 - **Perikon** (*Hypericum perforatum* – et naturlægemiddel, der anvendes til at behandle depression)
 - **Carbamazepin, phenobarbital og phenytoin** (medicin, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)

Advarsler og forsigtighedsregler

Sovaldi tages altid sammen med andre lægemidler (se pkt. 1 ovenfor). Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis du:

- Får eller inden for de seneste måneder har fået lægemidlet amiodaron mod uregelmæssig hjerterytme (lægen kan overveje andre behandlinger, hvis du har taget dette lægemiddel)
- Har andre leverproblemer end hepatitis C, f.eks. hvis du venter på en levertransplantation
- Har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere
- Har nyreproblemer. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du har alvorlige nyreproblemer, eller hvis du er i nyredialyse, da virkningerne af Sovaldi på patienter med alvorlige nyreproblemer ikke er helt undersøgt.

Sig det straks til lægen, hvis du tager et lægemiddel mod hjerteproblemer, og du under behandlingen oplever:

- Åndenød eller forværring af åndenød, du allerede lider af
- svimmelhed
- hjertebanken
- besvimelsesanfald

Blodprøver

Din læge vil undersøge dit blod før, under og efter din behandling med Sovaldi. Dette gøres så din læge kan:

- Beslutte hvilke andre lægemidler du bør tage sammen med Sovaldi, og i hvor lang tid,
- Bekræfte, at din behandling har virket, og at du er fri for hepatitis C-virus.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 12 år. Anvendelsen af Sovaldi til børn under 12 år er endnu ikke undersøgt.

Brug af anden medicin sammen med Sovaldi

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også naturlægemidler og medicin, som ikke er købt på recept.

Warfarin og lignende lægemidler, såkaldte vitamin K-antagonister, der anvendes til fortynding af blodet. Din læge kan være nødt til hyppigere at kontrollere, hvor godt dit blod størkner.

Du må især ikke tage Sovaldi, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

- Oxcarbazepin (medicin, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)
 - Modafinil (medicin til personer med narkolepsi for at hjælpe dem med at holde sig vågne).
- Det skyldes, at disse lægemidler kan forårsage, at Sovaldi virker mindre godt.

Fortæl det til lægen, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- Amiodaron mod uregelmæssig hjerterytme.

Er du i tvivl, så tal med lægen eller apotekspersonalet.

Graviditet og prævention

En graviditet skal undgås når Sovaldi anvendes sammen med ribavirin. Ribavirin kan være meget skadeligt for det ufødte barn. Derfor skal du og din partner tage særlige forholdsregler ved seksuel aktivitet, hvis der er mulighed for, at der kan opstå graviditet.

- Sovaldi anvendes normalt sammen med ribavirin. Ribavirin kan skade dit ufødte barn. Derfor er det meget vigtigt, at du (eller din partner) **ikke bliver gravid** i løbet af denne behandling.
- Du eller din partner skal anvende en sikker svangerskabsforebyggende metode **i løbet af behandlingen og derefter**. Det er meget vigtigt, at du læser punktet ”Graviditet” meget grundigt i indlægssedlen for ribavirin. Spørg din læge om en effektiv svangerskabsforebyggende metode, som er egnet til dig.
- Hvis du eller din partner bliver gravid under behandling med Sovaldi, eller i de efterfølgende måneder, **skal du straks kontakte lægen**.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen med Sovaldi. Det er ukendt, om sofosbuvir, det aktive stof i Sovaldi, udskilles i modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Når Sovaldi tages sammen med andre lægemidler til behandling af hepatitis C-infektion, har patienterne rapporteret træthed, svimmelhed, sløret syn og koncentrationsbesvær. Hvis du har nogle af disse bivirkninger, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj og maskiner.

3. Sådan skal du tage Sovaldi

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er **én tablet én gang dagligt** sammen med mad. Din læge vil fortælle dig, hvor længe du bør tage Sovaldi.

Slug tabletten hel. Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles, da den har en meget bitter smag. Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du har problemer med at sluge tabletter.

Sovaldi bør altid tages i kombination med andre lægemidler, der anvendes mod hepatitis C.

Hvis du er syg (kaster op) **mindre end 2 timer** efter du har taget Sovaldi, skal du tage en anden tablet. Hvis du kaster op **mere end 2 timer** efter du har taget den, skal du ikke tage en anden tablet før din næste regelmæssigt skemalagte tablet.

Hvis du har taget for meget Sovaldi

Hvis du utilsigtet har taget mere end den anbefalede dosis, skal du straks kontakte lægen eller den nærmeste skadestue for rådgivning. Tag tabletbeholderen med dig, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Sovaldi

Det er vigtigt ikke at glemme en dosis af dette lægemiddel.

Hvis du glemmer en dosis:

- **og du opdager det inden for 18 timer** fra det tidspunkt, du normalt tager Sovaldi, skal du tage tabletten snarest muligt. Tag dernæst den næste dosis til sædvanlig tid.
- **og du opdager det 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, du normalt tager Sovaldi, skal du vente og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser tæt på hinanden).

Du må ikke holde op med at tage Sovaldi

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen fortæller dig det. Det er meget vigtigt, at du gennemfører hele behandlingsprogrammet, for at give lægemidlerne de bedste betingelser for at behandle din infektion med hepatitis C.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du tager Sovaldi sammen med et andet lægemiddel til behandling af infektion med hepatitis C (herunder daclatasvir, simeprevir og ledispavir) og amiodaron (et lægemiddel, der bruges mod hjerteproblemer), kan du få en eller flere af nedenstående bivirkninger:

- langsom eller uregelmæssig hjerterytme eller problemer med hjerterytmen
- åndenød eller forværring af åndenød, du allerede lider af

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bemærker nogen af ovenstående bivirkninger under behandlingen.

Når du tager Sovaldi sammen med ribavirin eller både peginterferon alfa og ribavirin, kan du få en eller flere af de nedenstående bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- feber, kulderystelser, influenzalignende symptomer
- diarré, kvalme, opkastning
- søvnbesvær (søvnløshed)
- træt og irriteret følelse
- hovedpine
- udslæt, kløende hud
- appetitløshed
- følelse af svimmelhed
- muskelømhed og -smerter, ledsmerter
- stakåndethed, hoste

Blodprøver kan også vise:

- lavt antal røde blodlegemer (anæmi); tegnene kan omfatte træthedsfølelse, hovedpiner, stakåndethed, når der dyrkes motion
- lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni); tegnene kan omfatte flere infektioner end normalt, herunder feber og kulderystelser, eller ondt i halsen eller sår i munden
- lavt antal blodplader
- leverændringer (der kan ses som et øget niveau af et stof, der kaldes bilirubin i blodet)

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- humørsvingninger, depression, angstfølelse og ophidselse
- sløret syn
- alvorlige hovedpiner (migræne), hukommelsestab, manglende koncentration
- vægttab
- stakåndethed, når der dyrkes motion
- mavebesvær, forstoppelse, mundtørhed, fordøjelsesbesvær, sure opstød
- hårtab og tyndhåret
- tør hud
- rygsmerter, muskelspasmer

- brystmerter, svaghedsfølelse
- forkølelse (nasofaryngitis)

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og kartonen efter {EXP}. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sovaldi indeholder:

- **Aktivt stof:** sofosbuvir. Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg sofosbuvir.

- **Øvrige indholdsstoffer:**

Tabletkerne:

Mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, kolloid, vandfri silica, magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol, titandioxid, macrogol 3350, talcum, gul jernoxid.

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er gule, kapselformede tabletter, præget på den ene side med "GSI" og med "7977" på den anden side.

Hver tabletbeholder indeholder et tørremiddel af silicagel, der skal opbevares i flasken for at hjælpe med at beskytte dine tabletter. Tørremidlet med silicagel findes i et separat brev eller en beholder, og må ikke sluges.

De følgende pakningsstørrelser er tilgængelige: ydre kartoner indeholdende 1 tabletbeholder med 28 filmovertrukne tabletter, og 84 (3 tabletbeholdere med 28) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 262 8702

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825999

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o. Tel: +48 (0) 22
262 8702

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.