

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 400 mg tablett, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gule, kapselformede, filmdrasjerte tabletter som måler 20 mm x 9 mm, med "GSI" gravert på den ene siden og "7977" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sovaldi er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For aktivitet som er spesifikk for hepatitt C-virus (HCV) genotype, se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Sovaldi bør initieres og overvåkes av en lege med erfaring med behandling av pasienter med CHC.

Dosering

Den anbefalte dosen er én 400 mg tablett, tatt oralt, én gang daglig med mat (se pkt 5.2).

Sovaldi bør brukes i kombinasjon med andre legemidler. Monoterapi med Sovaldi er ikke anbefalt (se pkt. 5.1). Se også preparatomtalene for de legemidlene som brukes i kombinasjon med Sovaldi. Anbefalte samtidig administrerte legemidler og behandlingsvarigheten for Sovaldi i kombinasjonsterapi er oppgitt i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte samtidig administrerte legemidler og behandlingsvarighet for Sovaldi i kombinasjonsterapi

Pasientpopulasjon*	Behandling	Varighet
Pasienter med CHC genotype 1, 4, 5 eller 6	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 uker ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirin Kun for bruk hos pasienter som er uegnede for eller intolerante mot peginterferon alfa (se pkt. 4.4)	24 uker
Pasienter med CHC genotype 2	Sovaldi + ribavirin	12 uker ^b
Pasienter med CHC genotype 3	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 uker ^b
	Sovaldi + ribavirin	24 uker
Pasienter med CHC som venter på levertransplantasjon	Sovaldi + ribavirin	Til levertransplantasjon ^c

*Inkluderer pasienter som er koinfisert med humant immunsviktvirus (HIV).

a. For tidligere behandlede pasienter med HCV-infeksjon genotype 1 finnes det ingen data for kombinasjonen Sovaldi, ribavirin og peginterferon alfa (se pkt. 4.4).

b. Muligheten for å forlenge behandlingens varighet utover 12 uker og opp til 24 uker bør vurderes, særlig for undergrupper med én eller flere faktorer som historisk er forbundet med lavere responshyppighet ved interferonbasert behandling (f.eks. fremskreden fibrose/cirrhose, høye viruskonsentrasjoner ved baseline, svarte personer, IL28B av non-CC genotype, tidligere nullrespons på peginterferon alfa- og ribavirinbehandling).

c. Se 'Spesielle populasjoner – Pasienter som venter på levertransplantasjon' nedenfor.

Ribavirindosen, når den brukes i kombinasjon med Sovaldi, er vektbasert (< 75 kg = 1000 mg og ≥ 75 kg = 1200 mg) og administreres oralt i to doser, sammen med mat.

Vedrørende samtidig administrering av andre direkte virkende antivirale legemidler mot HCV, se pkt. 4.4.

Doseendring

Dosereduksjon av Sovaldi er ikke anbefalt.

Hvis sofosbuvir brukes i kombinasjon med peginterferon alfa, og en pasient får alvorlige bivirkninger som potensielt kan settes i sammenheng med dette legemidlet, bør dosen med peginterferon alfa reduseres eller seponeres. Se preparatomtalene for peginterferon alfa for ytterligere informasjon om hvordan dosen med peginterferon alfa reduseres og/eller seponeres.

Hvis en pasient får alvorlige bivirkninger som potensielt kan settes i sammenheng med ribavirin, bør ribavirindosen hvis mulig endres eller seponeres til bivirkningen dempes eller avtar i alvorlighetsgrad. I tabell 2 er det oppgitt retningslinjer for doseendringer og seponering basert på pasientens hemoglobinkonsentrasjon og hjertetilstand.

Tabell 2: Retningslinjer for endring av ribavirindose for samtidig administrering med Sovaldi

Laboratorieverdier	Reduser ribavirindosen til 600 mg/dag hvis:	Seponer ribavirin hvis:
Hemoglobin hos personer uten hjertesykdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin hos personer med stabil hjertesykdom	≥ 2 g/dl nedgang i hemoglobin i løpet av hvilken som helst 4 ukers behandlingsperiode	< 12 g/dl til tross for 4 uker på redusert dose

Når ribavirin har vært tilbakeholdt på grunn av unormale laboratorieverdier eller kliniske tegn, kan man forsøke å gjenoppta ribavirin med 600 mg daglig og videre øke dosen til 800 mg daglig. Det er imidlertid ikke anbefalt at ribavirin økes til den opprinnelige dosen (1000 mg til 1200 mg daglig).

Seponering av dosering

Hvis de andre legemidlene som brukes sammen med Sovaldi seponeres permanent, bør også Sovaldi seponeres (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er berettiget for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Sovaldi er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerheten og riktig dose av Sovaldi er ikke fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 30 ml/minutt/1,73 m²) eller terminal nyresykdom (ESRD) som trengte hemodialyse (se pkt 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Sovaldi er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av Sovaldi er ikke fastslått hos pasienter med dekompensert cirrhose.

Pasienter som venter på levertransplantasjon

Varigheten av administreringen av Sovaldi hos pasienter som venter på levertransplantasjon, bør styres etter en vurdering av potensielle fordeler og risikoer for den enkelte pasient (se pkt. 5.1).

Levertransplanterte pasienter

Sovaldi, i kombinasjon med ribavirin, anbefales i 24 uker til levertransplanterte pasienter. Anbefalt startdose av ribavirin er 400 mg, administrert oralt og fordelt på to doser sammen med mat. Hvis startdosen av ribavirin tåles godt, kan dosen titreres opp til maksimalt 1000–1200 mg daglig (1000 mg for pasienter som veier < 75 kg og 1200 mg for pasienter som veier ≥ 75 kg). Hvis startdosen av ribavirin ikke tåles godt, bør dosen reduseres som klinisk indisert basert på hemoglobinnivåer (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Sovaldi hos barn og ungdom i alderen < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Den filmdrasjerte tablett er til oral bruk. Pasienter bør instrueres om å svelge tablett hel. Den filmdrasjerte tablett bør ikke tygges eller knuses, på grunn av den bitre smaken på virkestoffet. Tablett skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Pasienter bør få instruksjoner om at dersom oppkast forekommer innen 2 timer etter dosering, skal en ny tablett tas. Dersom oppkast forekommer mer enn 2 timer etter dosering, trengs det ikke noen ekstra dose. Disse anbefalingene er basert på absorpsjonskinetikken til sofosbuvir og GS-331007 som tyder på at mesteparten av dosen er absorbert innen 2 timer etter dosering.

Hvis det hoppes over en dose og det er innen 18 timer etter normal tid, skal pasienter instrueres om å ta tablettene så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig tid. Hvis det har gått mer enn 18 timer, skal pasienten instrueres om å vente og ta neste dose til vanlig tid. Pasienter skal instrueres om ikke å ta dobbelt dose.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk sammen med potente P-gp-induktorer

Legemidler som er potente P-glykoprotein (P-gp)-induktorer i tarmen (rifampicin, rifabutin, johannesurt [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital og fenytoin). Samtidig administrering vil redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir signifikant og kan føre til tap av effekt av Sovaldi (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Det anbefales ikke å administrere Sovaldi som monoterapi, og det bør foreskrives i kombinasjon med andre legemidler til behandling av hepatitt C-infeksjon. Hvis de andre legemidlene som brukes i kombinasjon med Sovaldi seponeres permanent, bør også Sovaldi seponeres (se pkt. 4.2). Se preparatomtalene for de legemidlene som er foreskrevet samtidig før du starter behandling med Sovaldi.

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar sofosbuvir i kombinasjon med et annet direkte virkende antiviralt middel (DAA, inkludert daclatasvir, simeprevir og ledipasvir) og som samtidig ble behandlet med amiodaron, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen. Mekanismen er ikke klarlagt.

I de kliniske studiene som undersøkte kombinasjonsbehandlingen med sofosbuvir og direkte virkende antivirale midler (DAAer), var samtidig behandling med amiodaron begrenset. Alvorlig bradykardi og hjerteblokk er potensielt livstruende. Amiodaron bør kun startes hos pasienter som behandles med Sovaldi og et annet direkte virkende antiviralt middel (DAA) når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert. Pasienter som også tar betablokkere, eller pasienter med underliggende hjertekomorbiditet og/eller fremskreden leversykdom, kan ha økt risiko for symptomatisk bradykardi ved samtidig administrasjon av amiodaron.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig skal pasienten overvåkes nøye ved oppstart med Sovaldi og et annet direkte virkende antiviralt middel (DAA). Pasienter med kjent høy risiko for bradyarytmi bør overvåkes kontinuerlig i 48 timer i egnede kliniske omgivelser.

På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med Sovaldi i kombinasjon med et annet direkte virkende antiviralt middel (DAA), overvåkes på en egnet måte.

Alle pasienter som får Sovaldi og et annet direkte virkende antiviralt middel (DAA) i kombinasjon med amiodaron, enten alene eller sammen med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen, bør i tillegg advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og bør oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

Behandlingserfarne pasienter med HCV-infeksjon genotype 1, 4, 5 og 6

Sovaldi har ikke vært studert i en fase 3-studie med behandlingserfarne pasienter med HCV-infeksjon genotype 1, 4, 5 og 6. Den optimale behandlingsvarigheten for denne populasjonen er derfor ikke fastslått (se også pkt. 4.2 og 5.1).

Muligheten for å behandle disse pasientene, og potensielt forlenge behandlingens varighet med sofosbuvir, peginterferon alfa og ribavirin utover 12 uker og opp til 24 uker, bør vurderes, særlig for undergrupper med én eller flere faktorer som historisk er forbundet med lavere responshyppighet ved interferonbasert behandling (fremskreden fibrose/cirrhose, høye viruskonsentrasjoner ved baseline, svarte personer, IL28B av non-CC genotype).

Behandling av pasienter med HCV-infeksjon genotype 5 eller 6

Kliniske data som støtter bruk av Sovaldi hos pasienter med HCV-infeksjon genotype 5 og 6, er svært begrensede (se pkt. 5.1).

Interferon-fri behandling av HCV-infeksjon genotype 1, 4, 5 og 6

Interferon-frie regimer med Sovaldi for pasienter med HCV-infeksjon genotype 1, 4, 5 og 6, har ikke vært undersøkt i fase 3-studier (se pkt. 5.1). Det optimale regimet og behandlingsvarigheten er ikke fastslått. Slike regimer bør bare brukes til pasienter som er intolerante mot eller uegnede for interferonbehandling, og som trenger rask behandling.

Samtidig administrering av andre direkte virkende antivirale legemidler mot HCV

Sovaldi bør bare administreres samtidig med andre direkte virkende antivirale legemidler dersom nytten anses å være større enn risikoen, basert på tilgjengelige data. Det finnes ingen data som støtter samtidig administrering av Sovaldi og telaprevir eller boceprevir. Samtidig administrasjon anbefales derfor ikke (se også pkt. 4.5).

Graviditet og samtidig bruk av ribavirin

Når Sovaldi brukes i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, må fertile kvinner eller deres mannlige partnere bruke en sikker form for prevensjon under behandlingen og i en periode etter behandlingen som anbefalt i preparatomtalen for ribavirin. Det henvises til preparatomtalen for ribavirin for ytterligere informasjon.

Bruk sammen med moderate P-gp-induktorer

Legemidler som er moderate P-gp-induktorer i tarmen (f.eks. okskarbazepin og modafinil) kan redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir, noe som fører til redusert terapeutisk effekt av Sovaldi. Samtidig administrering av slike legemidler og Sovaldi anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerheten av Sovaldi er ikke vurdert hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m²) eller ESRD som trengte hemodialyse. Riktig dose er dessuten ikke fastslått. Når Sovaldi brukes i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, henvises det også til preparatomtalen for ribavirin for pasienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/minutt (se også pkt. 5.2).

Koinfeksjon med HCV/HBV (hepatitt B-virus)

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling. HBV/HCV-koinfiserte pasienter har risiko for HBV-reaktivering, og bør derfor overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

Pediatrisk populasjon

Bruk av Sovaldi anbefales ikke hos barn og ungdom under 18 år fordi sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne populasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sofosbuvir er et nukleotid prodrug. Etter oral administrering av Sovaldi absorberes sofosbuvir raskt og gjennomgår utstrakt first-pass-metabolisme i lever og tarm. Intracellulær hydrolytisk spaltning av prodrug, katalysert av enzymer inkludert karboksylesterase 1 og sekvensielle fosforyleringstrinn som katalyseres av nukleotidkinaser, fører til dannelse av farmakologisk aktivt uridinnukleosidanalografosfat. Den dominerende inaktive sirkulerende metabolitten GS-331007 som

står for mer enn 90 % av systemisk eksponering for legemiddelrelatert materiale, dannes via metabolismeveier som er sekvensielle og parallelle med dannelse av aktiv metabolitt. Modersubstansen sofosbuvir står for ca. 4 % av systemisk eksponering for legemiddelrelatert materiale (se pkt. 5.2). I kliniske farmakologistudier ble både sofosbuvir og GS-331007 kontrollert for farmakokinetiske analyseformål.

Sofosbuvir er substrat av legemiddeltransportøren P-gp og brystkreftresistensprotein (BCRP), mens GS-331007 ikke er det.

Legemidler som er potente P-gp-induktorer i tarmen (rifampicin, rifabutin, johannesurt, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir signifikant, noe som fører til redusert terapeutisk effekt av Sovaldi, og er derfor kontraindisert sammen med Sovaldi (se pkt. 4.3). Legemidler som er moderate P-gp-induktorer i tarmen (f.eks. okskarbazepin og modafinil) kan redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir, noe som fører til redusert terapeutisk effekt av Sovaldi. Samtidig administrering av slike legemidler og Sovaldi anbefales ikke (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av Sovaldi med legemidler som hemmer P-gp og/eller BCRP kan øke plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir uten at plasmakonsentrasjonen av GS-331007 økes. Sovaldi kan derfor administreres samtidig med P-gp- og/eller BCRP-hemmere. Sofosbuvir og GS-331007 er ikke hemmere av P-gp og BCRP, og kan derfor ikke forventes å øke eksponering for legemidler som er substrater av disse transporterne.

Den intracellulære metabolske aktiveringsmekanismen til sofosbuvir er mediert av generelt lav affinitets- og høykapasitetshydrolyase- og nukleotidfosforyleringsmekanismer som sannsynligvis ikke påvirkes av samtidig administrerte legemidler (se avsnitt 5.2).

Patienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

Ettersom leverfunksjonen kan forandre seg under behandling med Sovaldi, er nøye overvåking av INR anbefalt.

Andre interaksjoner

Informasjon om legemiddelinteraksjoner for Sovaldi ved potensiell samtidig bruk av legemidler er oppsummert i tabell 3 under (hvor 90 % konfidensintervall (KI) av det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold (GLSM) var innenfor “↔”, over “↑” eller under “↓” det forhåndsbestemte ekvivalensområdet). Tabellen er ikke altomfattende.

Tabell 3: Interaksjoner mellom Sovaldi og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemidelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
ANALEPTIKA		
Modafinil	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Samtidig administrering av Sovaldi og modafinil forventes å redusere konsentrasjonen av sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Sovaldi. Samtidig administrasjon anbefales derfor ikke.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Interaksjon ikke studert.	Brukes kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking er anbefalt hvis amiodaron gis samtidig med Sovaldi og et annet direkte virkende antiviralt middel (DAA) (se pkt. 4.4 og 4.8).
ANTIKOAGULANTIA		
Vitamin K-antagonister	Interaksjon ikke studert.	Nøye overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister. Dette på grunn av forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Sovaldi.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
ANTIPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi er kontraindisert sammen med karbamazepin, fenobarbital og fenytoin, potente P-gp-induktorer i tarmen (se pkt. 4.3).
Okskarbazepin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Samtidig administrering av Sovaldi og okskarbazepin forventes å redusere konsentrasjonen av sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Sovaldi. Samtidig administrering anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin [†] (600 mg enkeltdose)	<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 kontraindisert sammen med rifampicin, en potent P-gp-induktor i tarmen (se pkt. 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi er kontraindisert sammen med rifabutin, en potent P-gp-induktor i tarmen (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av Sovaldi og rifapentin forventes å redusere konsentrasjonen av sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Sovaldi. Samtidig administrasjon anbefales derfor ikke.
URTE-KOSTTILSKUDD		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi er kontraindisert sammen med johannesurt, en potent P-gp-induktor i tarmen (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALE HCV-MIDLER: HCV-PROTEASEHEMMERE		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV eller BOC)	Det finnes ingen legemiddelinteraksjonsdata vedrørende samtidig administrering av Sovaldi og boceprevir eller telaprevir.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon ^f (Metadon vedlikeholdsterapi [30 til 130 mg/daglig])	<p><i>R-metadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77, 1,14)</p> <p><i>S-metadon</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74, 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00, 1,69) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89, 1,22) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller metadon er nødvendig når sofosbuvir og metadon brukes samtidig.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin ^e (600 mg enkeltdose)	<p><i>Ciklosporin</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 dosejustering av sofosbuvir eller ciklosporin er nødvendig når sofosbuvir og ciklosporin brukes samtidig.
Takrolimus ^e (5 mg enkeltdose)	<p><i>Takrolimus</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 dosejustering av sofosbuvir eller takrolimus er nødvendig når sofosbuvir og takrolimus brukes samtidig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: REVERS TRANSKRIPTASEHEMMERE		
Efavirenz ^f (600 mg én gang daglig) ^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 dosejustering av sofosbuvir eller efavirenz er nødvendig når sofosbuvir og efavirenz brukes samtidig.
Emtricitabin ^f (200 mg én gang daglig) ^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 dosejustering av sofosbuvir eller emtricitabin er nødvendig når sofosbuvir og emtricitabin brukes samtidig.
Tenofovirdisoproksil-fumarat ^f (300 mg én gang daglig) ^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 dosejustering av sofosbuvir eller tenofovirdisoproksilfumarat er nødvendig når sofosbuvir og tenofovirdisoproksilfumarat brukes samtidig.
Rilpivirin ^f (25 mg én gang daglig)	<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 dosejustering av sofosbuvir eller rilpivirin er nødvendig når sofosbuvir og rilpivirin brukes samtidig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: HIV PROTEASEHEMMERE		
Darunavir forsterket med ritonavir ^f (800/100 mg én gang daglig)	<p><i>Darunavir</i></p> <p>↔ 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></p> <p>↑ C_{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller darunavir (forsterket med ritonavir) er nødvendig når sofosbuvir og darunavir brukes samtidig.
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: INTEGRASEHEMMERE		
Raltegravir ^f (400 mg to ganger daglig)	<p><i>Raltegravir</i></p> <p>↓ 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></p> <p>↔ C_{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 1,09 (0,99, 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller raltegravir er nødvendig når sofosbuvir og raltegravir brukes samtidig.
ORALE PREVENSMIDLER		
Norgestim/etinylostradiol	<p><i>Norgestromin</i></p> <p>↔ C_{max} 1,06 (0,93, 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92, 1,20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i></p> <p>↔ C_{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98, 1,44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Etinylostradiol</i></p> <p>↔ C_{max} 1,14 (0,96, 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93, 1,25) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosejustering av norgestim/etinylostradiol er nødvendig når sofosbuvir og norgestim/etinylostradiol brukes samtidig.

NA = ikke tilgjengelig/ikke relevant

a. Gjennomsnittlig forhold (90 % KI) for farmakokinetikken til legemidlet som ble administrert med/uten sofosbuvir og gjennomsnittlig forhold for sofosbuvir og GS-331007 med/uten samtidig administrert legemiddel. Ingen effekt = 1,00

b. Alle interaksjonsstudier er gjort med friske forsøkspersoner

c. Sammenligning basert på historisk kontroll

d. Administrert som Atripla

e. Bioekivalensområde 80 % – 125 %

f. Ekvivalensområde 70 % – 143 %

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Når Sovaldi brukes i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, må ekstrem forsiktighet utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter eller partnere til mannlige pasienter.

Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er vist hos alle dyrearter eksponert for ribavirin (se pkt. 4.4). Fertile kvinner eller deres mannlige partnere må bruke en sikker form for prevensjon under behandlingen og i en periode etter behandlingen som anbefalt i preparatomtalen for ribavirin. Det henvises til preparatomtalen for ribavirin for ytterligere informasjon.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av sofosbuvir hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Det er ikke observert noen effekter på føtal utvikling hos rotter og kaniner ved den høyeste testede dosen. Det har imidlertid ikke vært mulig å estimere fullt ut eksponeringsmarginene som ble oppnådd for sofosbuvir i rotte i forhold til eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Sovaldi under graviditet.

Dersom ribavirin administreres samtidig med sofosbuvir, gjelder imidlertid kontraindikasjonene vedrørende bruk av ribavirin under graviditet (se også preparatomtale for ribavirin).

Amming

Det er ukjent om sofosbuvir og dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Sovaldi skal derfor ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data fra mennesker på effekten av Sovaldi på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sovaldi har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at det er rapportert om tretthet og oppmerksomhetsforstyrrelser, svimmelhet og tåkesyn ved behandling med sofosbuvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Under behandling med sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin eller med peginterferon alfa og ribavirin, samsvarte de hyppigst rapporterte bivirkningene med den forventede sikkerhetsprofilen for behandling med ribavirin og peginterferon alfa, uten at hyppigheten eller alvorlighetsgraden av de forventede bivirkningene økte.

Vurdering av bivirkninger er basert på samlede data fra fem kliniske fase 3-studier (både kontrollerte og ukontrollerte).

Behandlingen ble permanent seponert på grunn av bivirkninger hos 1,4 % av de forsøkspersonene som fikk placebo, hos 0,5 % av forsøkspersonene som fikk sofosbuvir + ribavirin i 12 uker, hos 0 % av forsøkspersonene som fikk sofosbuvir + ribavirin i 16 uker, hos 11,1 % av forsøkspersonene som fikk peginterferon alfa + ribavirin i 24 uker og hos 2,4 % av forsøkspersonene som fikk sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin i 12 uker.

Tabulert oppsummering av bivirkninger

Sovaldi er hovedsakelig studert i kombinasjon med ribavirin, med eller uten peginterferon alfa. I denne sammenhengen er ingen bivirkninger spesifikk for sofosbuvir identifisert. De vanligste bivirkningene som forekom hos forsøkspersoner som fikk sofosbuvir og ribavirin eller sofosbuvir, ribavirin og peginterferon alfa var tretthet, hodepine, kvalme og insomni.

Følgende bivirkninger er identifisert for sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (tabell 4). Bivirkningene er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 4: Bivirkninger identifisert for sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa og ribavirin

Frekvens	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer:</i>		
Vanlige	nasofaryngitt	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>		
Svært vanlige	reduisert hemoglobin	anemi, nøytropeni, redusert antall lymfocytter, redusert antall blodplater
Vanlige	anemi	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>		
Svært vanlige		nedsatt appetitt
Vanlige		vektreduksjon
<i>Psykiatriske lidelser:</i>		
Svært vanlige	insomni	insomni
Vanlige	depresjon	depresjon, angst, agitasjon
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>		
Svært vanlige	hodepine	svimmelhet, hodepine
Vanlige	oppmerksomhetsforstyrrelse	migrene, nedsatt hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelse
<i>Øyesykdommer:</i>		
Vanlige		tåkesyn
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>		
Svært vanlige		dyspné, hoste
Vanlige	dyspné, anstrengelsesdyspné, hoste	anstrengelsesdyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>		
Svært vanlige	kvalme	diaré, kvalme, oppkast
Vanlige	ubehag i magen, forstoppelse, dyspepsi	forstoppelse, munntørhet, gastroøsofageal refluks
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>		
Svært vanlige	økt bilirubin i blodet	økt bilirubin i blodet
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>		
Svært vanlige		utslett, kløe
Vanlige	alopesi, tørr hud, kløe	alopesi, tørr hud
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>		
Svært vanlige		artralgi, myalgi
Vanlige	artralgi, ryggsmarter, muskelspasmer, myalgi	ryggsmarter, muskelspasmer
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>		
Svært vanlige	tretthet, irritasjon	frostrier, tretthet, influensalignende sykdom, irritasjon, smerte, pyreksi
Vanlige	pyreksi, asteni	brystsmarter, asteni

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

Andre spesielle populasjoner

HIV/HCV-koinfeksjon

Sikkerhetsprofilen for sofosbuvir og ribavirin hos HCV/HIV-koinfiserte forsøkspersoner var omtrent som hos HCV-monoinfiserte forsøkspersoner som ble behandlet med sofosbuvir og ribavirin i kliniske fase 3- studier (se pkt. 5.1).

Pasienter som venter på levertransplantasjon

Sikkerhetsprofilen for sofosbuvir og ribavirin hos HCV-infiserte forsøkspersoner før levertransplantasjon var omtrent som hos forsøkspersoner som ble behandlet med sofosbuvir og ribavirin i kliniske fase 3-studier (se pkt. 5.1).

Levertransplanterte pasienter

Sikkerhetsprofilen for sofosbuvir og ribavirin hos levertransplanterte pasienter med kronisk hepatitt C var omtrent som hos forsøkspersoner som ble behandlet med sofosbuvir og ribavirin i kliniske fase 3-studier (se pkt. 5.1). I studie 0126 var nedgang i hemoglobin under behandling svært vanlig med 32,5 % (13/40 forsøkspersoner) som opplevde en reduksjon i hemoglobin til < 10 g/dl, der 1 også hadde en reduksjon til < 8,5 g/dl. Åtte forsøkspersoner (20 %) fikk epoetin og/eller et blodprodukt. Hos 5 forsøkspersoner (12,5 %) ble studielegemidler seponert, modifisert eller avbrutt som følge av bivirkninger.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertearytmier

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar sofosbuvir i kombinasjon med et annet direkte virkende antiviralt middel (inkludert daclatasvir, simeprevir og ledipasvir) og som samtidig ble behandlet med amiodaron, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Den høyeste dokumenterte dosen av sofosbuvir var en enkelt supratherapeutisk dose med 1200 mg sofosbuvir administrert til 59 friske forsøkspersoner. I denne studien ble ingen uheldige effekter observert ved dette dosenivået, og bivirkningene lignet i frekvens og alvorlighetsgrad på de som ble rapportert i behandlingsgruppene som mottok placebo og sofosbuvir 400 mg. Effekten av høyere doser er ikke kjent.

Intet spesifikt antidot er tilgjengelig ved overdosering med Sovaldi. Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på forgiftning. Behandling av overdosering med Sovaldi består av generelle støttetiltak, inkludert overvåkning av vitale tegn i tillegg til observasjon av pasientens kliniske tilstand. Hemodialyse kan effektivt fjerne (53 % ekstraksjonsforhold) den dominerende sirkulerende metabolitten GS-331007. En 4 timers hemodialyse fjernet 18 % av administrert dose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antiviralt middel, ATC-kode: J05AX15

Virkningsmekanisme

Sofosbuvir er en pan-genotypisk hemmer av den HCV NS5B RNA-avhengige RNA-polymerasen, som er svært viktig for viral replikasjon. Sofosbuvir er et nukleotid prodrug som gjennomgår intracellulær metabolisme med dannelse av farmakologisk aktivt uridinanalogtrifosfat (GS-461203), som kan inkorporeres i HCV RNA av NS5B-polymerase og medføre kjedeterminering. I en biokjemisk undersøkelse hemmet GS-461203 polymeraseaktiviteten til rekombinant NS5B fra HCV genotype 1b, 2a, 3a og 4a med en 50 % hemmerkonsentrasjon (IC₅₀-verdi) fra 0,7 til 2,6 µM.

GS-461203 (den aktive metabolitten til sofosbuvir) er ikke en hemmer av humane DNA- og RNA-polymeraser, heller ikke en hemmer av mitokondriell RNA-polymerase.

Antiviral aktivitet

I HCV-replikonanalyser var de effektive konsentrasjonene (EC_{50} -verdiene) av sofosbuvir mot fullengde replika fra genotype 1a, 1b, 2a, 3a og 4a henholdsvis 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 og 0,04 μM , og EC_{50} -verdiene for sofosbuvir mot kimerisk 1b-replika som kodet for NS5B fra genotype 2b, 5a eller 6a, var 0,014 til 0,015 μM . Gjennomsnittlig \pm SD EC_{50} for sofosbuvir mot kimeriske replika som kodet for 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 analysene var *in vitro* antiviral aktivitet hos sofosbuvir mot de mindre vanlige genotypene 4, 5 og 6, omtrent som for genotypene 1, 2 og 3.

Forekomst av 40 % humant serum hadde ingen effekt på anti-HCV-aktiviteten til sofosbuvir.

Resistens

I cellekultur

HCV-replika med redusert følsomhet for sofosbuvir har vært studert i cellekulturer av flere genotyper, inkludert 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Redusert følsomhet for sofosbuvir ble satt i sammenheng med den primære NS5B-substitusjonen S282T i alle replika av genotyper som ble undersøkt. Stedsrettet mutagenitet av S282T-substitusjonen i replika av 8 genotyper ga 2 til 18 ganger redusert følsomhet for sofosbuvir og reduserte den virale replikasjonskapasiteten med 89 % til 99 % sammenlignet med korresponderende villtype. I biokjemiske analyser viste rekombinante NS5B-polymeraser fra genotyper 1b, 2a, 3a og 4a som uttrykte S282T-substitusjon, en redusert følsomhet for GS-461203 sammenlignet med de respektive villtypene.

I kliniske studier

I en samlet analyse av 991 forsøkspersoner som mottok sofosbuvir i fase 3-studier, kvalifiserte 226 av forsøkspersonene til resistensanalyse på grunn av virologisk svikt eller tidlig seponering av studielegemiddel og en HCV RNA > 1000 IE/ml. NS5B-sekvenser etter baseline var tilgjengelige for 225 av 226 forsøkspersoner, med dypsekvenseringsdata (analysegrenseverdi på 1 %) fra 221 av disse forsøkspersonene. Den sofosbuvir-assosierte resistenssubstitusjonen S282T ble ikke funnet hos noen av disse forsøkspersonene ved dypsekvensering eller populasjonssekvensering. S282T-substitusjonen i NS5B ble oppdaget hos én forsøksperson som mottok monoterapi med Sovaldi i en fase 2-studie. Denne forsøkspersonen hadde < 1 % HCV S282T ved baseline og utviklet S282T (> 99 %) 4 uker etter behandling, noe som førte til en 13,5 gangers endring i sofosbuvirs EC_{50} og reduserte den virale replikasjonskapasiteten. S282T-substitusjonen gikk tilbake til villtype i løpet av de neste 8 ukene, og fra 12 uker etter behandling kunne den ikke lenger detekteres med dypsekvensering.

To NS5B-substitusjoner, L159F og V321A, ble funnet i tilbakefallsprøver etter behandling fra flere genotype 3 HCV-infiserte forsøkspersoner i kliniske fase 3-studier. Det ble ikke funnet noen endring i fenotypisk følsomhet for sofosbuvir eller ribavirin i forsøkspersonisolater med disse substitusjonene. I tillegg ble S282R- og L320F-substitusjoner funnet ved behandling med dypsekvensering før transplantasjon hos en forsøksperson med delvis behandlingsrespons. Den kliniske signifikansen av disse funnene er ukjent.

Effekt av baseline HCV-polymorfisme på behandlingsresultat

Baseline NS5B-sekvenser ble oppnådd for 1292 forsøkspersoner fra fase 3-studier ved populasjonssekvensering, og S282T-substitusjonen ble ikke funnet hos noen forsøkspersoner med tilgjengelig baselinesekvens. I en analyse som evaluerte effekten av baseline polymorfisme på behandlingsresultatet, ble det ikke observert statistisk signifikant sammenheng mellom forekomsten av HCV NS5B-varianter ved baseline og behandlingsresultat.

Kryssresistens

HCV-replika som uttrykte den sofosbuvir-assosierte resistenssubstitusjonen S282T var fullstendig følsomme overfor andre klasser med anti-HCV-midler. Sofosbuvir opprettholdt aktivitet mot NS5B-substitusjonene L159F og L320F assosiert med resistens mot andre nukleosidhemmere.

Sofosbuvir var fullstendig aktiv mot substitusjoner assosiert med resistens mot andre direkte virkende antivirale legemidler med andre virkningsmekanismer, som NS5B ikke-nukleosidhemmere, NS3-proteasehemmere og NS5A-hemmere.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av sofosbuvir ble evaluert i fem fase 3-studier med totalt 1568 forsøkspersoner med kronisk hepatitt C av genotype 1 til 6. En studie ble gjennomført med behandlingsnaive forsøkspersoner med kronisk hepatitt C av genotype 1, 4, 5 eller 6 i kombinasjon med peginterferon alfa 2a og ribavirin, og de fire andre studiene ble gjennomført med forsøkspersoner med kronisk hepatitt C av genotype 2 eller 3 i kombinasjon med ribavirin, inkludert én med behandlingsnaive forsøkspersoner, én med forsøkspersoner som var intolerante mot, uegnede for eller ikke villige til å bruke interferon, én med forsøkspersoner som tidligere hadde vært behandlet med et interferonbasert regime, og én med alle forsøkspersoner, uavhengig av tidligere behandlingshistorikk eller evne til å bli behandlet med interferon. Forsøkspersonene i disse studiene hadde kompensert leversykdom, inkludert cirrhose. Sofosbuvir ble administrert med en dose på 400 mg én gang daglig. Ribavirindosen var vektbasert med 1000-1200 mg daglig fordelt på to doser, og peginterferon alfa 2a-dosen, der den var aktuell, var 180 µg ukentlig. Behandlingsvarigheten var fast i hver studie og ble ikke veiledet av forsøkspersonenes HCV RNA-nivåer (ingen responsveiledet algoritme).

HCV RNA-nivåer i plasma ble målt i de kliniske studiene ved bruk av COBAS TaqMan HCV-test (versjon 2.0), for bruk med "High Pure System". Analysen hadde en nedre grenseverdi for kvantifisering (*lower limit of quantification*, LLOQ) på 25 IE/ml. Opprettholdt virologisk respons (SVR) var det primære endepunktet for å fastslå HCV-kureringsfrekvens som i alle studiene ble definert som HCV RNA mindre enn LLOQ 12 uker etter behandlingsslutt (SVR12).

Kliniske studier av forsøkspersoner med kronisk hepatitt C genotype 1, 4, 5 og 6

Behandlingsnaive forsøkspersoner - NEUTRINO (studie 110)

NEUTRINO var en åpen, enarmet studie som evaluerte 12 ukers behandling med sofosbuvir i kombinasjon med peginterferon alfa 2a og ribavirin hos behandlingsnaive forsøkspersoner med HCV-infeksjon genotype 1, 4, 5 eller 6.

Behandlede forsøkspersoner (n = 327) hadde en median alder på 54 år (område: 19 til 70), 64 % av forsøkspersonene var menn, 79 % var hvite, 17 % var svarte, 14 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 29 kg/m² (område 18 til 56 kg/m²), 78 % hadde baseline HCV RNA større enn 6 log₁₀ IE/ml, 17 % hadde cirrhose, 89 % hadde HCV genotype 1 og 11 % hadde HCV genotype 4, 5 eller 6. Tabell 5 fremstiller responsratene for behandlingsgruppen med sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 5: Responsrater i NEUTRINO-studien

	SOF+PEG+RBV 12 uker (n = 327)
Totalt SVR12	91 % (296/327)
Resultat for forsøkspersoner uten SVR12	
Virologisk svikt under behandling	0/327
Tilbakefall ^a	9 % (28/326)
Annet ^b	1 % (3/327)

a. Nevneren for tilbakefall er antall forsøkspersoner med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

b. Annet inkluderer forsøkspersoner som ikke oppnådde SVR12 og som ikke tilfredsstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).

Responsratene for utvalgte undergrupper er fremstilt i tabell 6.

Tabell 6: SVR12-rater for utvalgte undergrupper i NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 uker (n = 327)
Genotype	
Genotype 1	90 % (262/292)
Genotype 4, 5 eller 6	97 % (34/35)
Cirrhose	
Nei	93 % (253/273)
Ja	80 % (43/54)
Rase	
Svart	87 % (47/54)
Ikke-svart	91 % (249/273)

SVR12-rater var nesten like høye hos forsøkspersoner med baseline IL28B C/C allel [94/95 (99 %)] og ikke-C/C (C/T eller T/T) allel [202/232 (87 %)].

27/28 pasienter med genotype 4 HCV oppnådde SVR12. En enkelt forsøksperson med genotype 5 og alle 6 forsøkspersoner med HCV-infeksjon genotype 6 i denne studien oppnådde SVR12.

Kliniske studier av forsøkspersoner med kronisk hepatitt C genotype 2 og 3
Behandlingsnaive voksne - FISSION (studie 1231)

FISSION var en randomisert, åpen, studie med aktiv kontroll som evaluerte 12 ukers behandling med sofosbuvir og ribavirin sammenlignet med 24 ukers behandling med peginterferon alfa 2a og ribavirin hos behandlingsnaive forsøkspersoner med HCV-infeksjon genotype 2 eller 3. Ribavirindosene som ble brukt i sofosbuvir + ribavirin- og peginterferon alfa 2a + ribavirin-armen var henholdsvis vektbaserte på 1000-1200 mg/dag og uavhengig av vekt på 800 mg/dag. Forsøkspersonene ble randomisert i 1:1-forhold og stratifisert etter cirrhose (med *versus* uten), HCV genotype (2 *versus* 3) og baseline HCV RNA-nivå (< 6 log₁₀ IE/ml *versus* ≥ 6 log₁₀ IE/ml). Forsøkspersoner med HCV genotype 2 eller 3 ble inkludert i et 1:3-forhold.

Behandlede forsøkspersoner (n = 499) hadde en median alder på 50 år (område: 19 til 77), 66 % av forsøkspersonene var menn, 87 % var hvite, 3 % var svarte, 14 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 28 kg/m² (område: 17 til 52 kg/m²), 57 % hadde HCV RNA-nivå høyere enn 6 log₁₀ IE/ml, 20 % hadde cirrhose, 72 % hadde HCV genotype 3. Tabell 7 fremstiller responsratene for behandlingsgruppene med sofosbuvir + ribavirin og peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 7: Responsrater i FISSION-studien

	SOF+RBV 12 uker (n = 256)^a	PEG+RBV 24 uker (n = 243)
Totalt 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 forsøkspersoner uten SVR12		
Virologisk svikt under behandling	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Tilbakefall ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Annet ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. Effektanalysen inkluderer 3 forsøkspersoner med rekombinant HCV-infeksjon genotype 2/1.

b. Nevneren for tilbakefall er antall forsøkspersoner med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

c. Annet inkluderer forsøkspersoner som ikke oppnådde SVR12 og som ikke tilfredstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).

Forskjellen i total SVR12-rate mellom behandlingsgruppene sofosbuvir + ribavirin og peginterferon alfa + ribavirin var 0,3 % (95 % konfidensintervall: -7,5 % til 8,0 %), og studien oppfylte de forhåndsdefinerte non-inferiority-kriteriene.

Responsrater for forsøkspersoner med cirrhose ved baseline er fremstilt i tabell 8 etter HCV genotype.

Tabell 8: SVR12-rater etter cirrhose og genotype i FISSION-studien

	Genotype 2		Genotype 3	
	SOF+RBV 12 uker (n = 73) ^a	PEG+RBV 24 uker (n = 67)	SOF+RBV 12 uker (n = 183)	PEG+RBV 24 uker (n = 176)
Cirrhose				
Nei	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. Effektanalysen inkluderer 3 forsøkspersoner med rekombinant HCV-infeksjon genotype 2/1.

Voksne som er intolerante mot, uegnede for eller ikke villige til å bruke interferon - POSITRON (studie 107)

POSITRON var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som evaluerte 12 ukers behandling med sofosbuvir og ribavirin (n = 207) sammenlignet med placebo (n = 71) hos forsøkspersoner som var intolerante mot, uegnede for eller ikke villige til å bruke interferon. Forsøkspersonene ble randomisert i et 3:1-forhold og stratifisert for cirrhose (med *versus* uten).

Behandlede forsøkspersoner (n = 278) hadde en median alder på 54 år (område: 21 til 75), 54 % av forsøkspersonene var menn, 91 % var hvite, 5 % var svarte, 11 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 28 kg/m² (område: 18 til 53 kg/m²), 70 % hadde baseline HCV RNA-nivå høyere enn 6 log₁₀ IE/ml, 16 % hadde cirrhose, 49 % hadde HCV genotype 3. Andelen av forsøkspersoner som var intolerante mot, uegnede for eller ikke villige til å bruke interferon, var henholdsvis 9 %, 44 % og 47 %. De fleste forsøkspersonene hadde ikke gjennomgått tidligere HCV-behandling (81,3 %). Tabell 9 fremstiller responsrater for behandlingsgruppene med sofosbuvir + ribavirin og placebo.

Tabell 9: Responsrater i POSITRON-studien

	SOF+RBV 12 uker (n = 207)	Placebo 12 uker (n = 71)
Totalt SVR12	78 % (161/207)	0/71
Genotype 2	93 % (101/109)	0/34
Genotype 3	61 % (60/98)	0/37
Resultat for forsøkspersoner uten SVR12		
Virologisk svikt under behandling	0/207	97 % (69/71)
Tilbakefall ^a	20 % (42/205)	0/0
Annet ^b	2 % (4/207)	3 % (2/71)

a. Nevneren for tilbakefall er antall forsøkspersoner med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

b. Annet inkluderer forsøkspersoner som ikke oppnådde SVR12 og som ikke tilfredsstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).

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

Tabell 10 fremstiller analyse av undergruppene etter genotype for cirrhose og interferonklassifisering.

Tabell 10: SVR12-rater for utvalgte undergrupper etter genotype i POSITRON

	SOF+RBV 12 uker	
	Genotype 2 (n = 109)	Genotype 3 (n = 98)
Cirrhose		
Nei	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Ja	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Interferonklassifisering		
Uegnet	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Intolerant	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Ikke villig	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Tidligere behandlede voksne - FUSION (studie 108)

FUSION var en randomisert, dobbeltblindet studie som evaluerte 12 eller 16 ukers behandling med sofosbuvir og ribavirin hos forsøkspersoner som ikke hadde oppnådd SVR med tidligere interferon-basert behandling (tilbakefall og ikke-respondere). Forsøkspersoner ble randomisert i 1:1-forhold og stratifisert etter cirrhose (med *versus* uten) og HCV genotype (2 *versus* 3).

Behandlede forsøkspersoner (n = 201) hadde en median alder på 56 år (område: 24 til 70), 70 % av forsøkspersonene var menn, 87 % var hvite, 3 % var svarte, 9 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 29 kg/m² (område: 19 til 44 kg/m²), 73 % hadde baseline HCV RNA-nivå høyere enn 6 log₁₀ IE/ml, 34 % hadde cirrhose, 63 % hadde HCV genotype 3, 75 % hadde tidligere hatt tilbakefall. Tabell 11 fremstiller responsrater for behandlingsgruppene med sofosbuvir + ribavirin i 12 uker og 16 uker.

Tabell 11: Responsrater i FUSION-studien

	SOF+RBV 12 uker (n = 103) ^a	SOF+RBV 16 uker (n = 98) ^a
Totalt 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 forsøkspersoner uten SVR12		
Virologisk svikt under behandling	0/103	0/98
Tilbakefall ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Annet ^c	3 % (3/103)	0/98

a. Effektanalysen inkluderer 6 forsøkspersoner med rekombinant HCV-infeksjon genotype 2/1.

b. Nevneren for tilbakefall er antall forsøkspersoner med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

c. Annet inkluderer forsøkspersoner som ikke oppnådde SVR12 og som ikke tilfredsstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).

Tabell 12 fremstiller analyse av undergruppene etter genotype for cirrhose og respons på tidligere HCV-behandling.

Tabell 12: SVR12-rater for utvalgte undergrupper etter genotype i FUSION-studien

	Genotype 2		Genotype 3	
	SOF+RBV 12 uker (n = 39)	SOF+RBV 16 uker (n = 35)	SOF+RBV 12 uker (n = 64)	SOF+RBV 16 uker (n = 63)
Cirrhose				
Nei	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)
Response på tidligere HCV-behandling				
Tilbakefall	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Ikke-responder	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Behandlingsnaive og tidligere behandlede voksne VALENCE (studie 133)

VALENCE var en fase 3-studie som evaluerte sofosbuvir i kombinasjon med vektbasert ribavirin til behandling av HCV-infeksjon genotype 2 eller 3 hos behandlingsnaive forsøkspersoner eller forsøkspersoner som ikke hadde oppnådd SVR med tidligere interferon-basert behandling, inkludert forsøkspersoner med kompensert cirrhose. Studien ble designet som en direkte sammenligning av sofosbuvir og ribavirin *versus* placebo i 12 uker. Studien ble imidlertid avblindet basert på fremkommede data, og alle forsøkspersoner med HCV genotype 2 fortsatte å motta sofosbuvir og ribavirin i 12 uker, mens behandlingen for forsøkspersoner med HCV genotype 3 ble forlenget til 24 uker. Elleve forsøkspersoner med HCV genotype 3 hadde allerede fullført behandling med sofosbuvir og ribavirin i 12 uker på tidspunktet for endringen.

Behandlede forsøkspersoner (n = 419) hadde en median alder på 51 år (område: 19 til 74), 60 % av forsøkspersonene var menn, median kroppsmasseindeks var 25 kg/m² (område: 17 til 44 kg/m²), gjennomsnittlig baseline HCV RNA-nivå var 6,4 log₁₀ IE/ml, 21 % hadde cirrhose, 78 % hadde HCV genotype 3, 65 % hadde tidligere hatt tilbakefall. Tabell 13 fremstiller responsrater for behandlingsgruppene med sofosbuvir + ribavirin i 12 uker og 24 uker.

Forsøkspersoner som mottok placebo er ikke inkludert i tabellen, ettersom ingen av dem oppnådde SVR12.

Tabell 13: Responsrater i VALENCE-studien

	Genotype 2 SOF+RBV 12 uker (n = 73)	Genotype 3 SOF+RBV 12 uker (n = 11)	Genotype 3 SOF+RBV 24 uker (n = 250)
Totalt SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Resultat for forsøkspersoner uten SVR12			
Virologisk svikt under behandling	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Tilbakefall ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Annet ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

a. Nevneren for tilbakefall er antall forsøkspersoner med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

b. Annet inkluderer forsøkspersoner som ikke oppnådde SVR12 og som ikke tilfredstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).

Tabell 14 fremstiller analyse av undergruppene etter genotype for cirrhose og eksponering for tidligere HCV-behandling.

Tabell 14: SVR12-rater for utvalgte undergrupper etter genotype i VALENCE-studien

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

SVR12 til SVR24 overensstemmelse

Overensstemmelsen mellom SVR12 og SVR24 (SVR 24 uker etter behandlingsslutt) etter behandling med sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin eller ribavirin og pegylert interferon viser en positiv prediktiv verdi på 99 % og en negativ prediktiv verdi på 99 %.

Klinisk effekt og sikkerhet hos spesielle populasjoner

HCV/HIV-koinfiserte pasienter – PHOTON-1 (studie 123)

Sofosbuvir ble studert i en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerhet og effekt av 12 eller 24 ukers behandling med sofosbuvir og ribavirin hos forsøkspersoner med kronisk hepatitt C genotype 1, 2 eller 3, samtidig infiserte med HIV-1. Forsøkspersoner med genotype 2 og 3 var enten behandlingsnaive

eller -erfarne, mens forsøkspersoner med genotype 1 var naive for tidligere behandling. Varigheten av behandlingen var 12 uker for behandlingsnaive forsøkspersoner med HCV-infeksjon genotype 2 eller 3 og 24 uker for behandlingserfarne forsøkspersoner med HCV-infeksjon genotype 3, samt forsøkspersoner med HCV-infeksjon genotype 1. Forsøkspersonene fikk 400 mg sofosbuvir og vektbasert ribavirin (1000 mg for forsøkspersoner som veier < 75 kg eller 1200 mg for forsøkspersoner som veier ≥ 75 kg). Forsøkspersonene fikk enten ikke antiretroviral terapi med et CD4+ celleantall > 500 celler/mm³ eller hadde virologisk undertrykt HIV-1 med et CD4+ celleantall > 200 celler/mm³. 95 % av pasientene fikk antiretroviral terapi da de ble inkludert i studien. Foreløpige SVR12-data er tilgjengelige for 210 forsøkspersoner.

Tabell 15 presenterer responsrater etter genotype og eksponering for tidligere HCV-behandling.

Tabell 15: Responsrater i PHOTON-1-studien

	Genotype 2/3 behandlingsnaive SOF+RBV 12 uker (n = 68)	Genotype 2/3 behandlingserfarne SOF+RBV 24 uker (n = 28)	Genotype 1 behandlingsnaive SOF+RBV 24 uker (n = 114)
Totalt SVR12	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Resultat for forsøkspersoner uten SVR12			
Virologisk svikt under behandling	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Tilbakefall ^a	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Annet ^b	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

a. Nevneren for tilbakefall er antall forsøkspersoner med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

b. Annet inkluderer forsøkspersoner som ikke oppnådde SVR12 og som ikke tilfredstilte kriteriene for virologisk svikt (f.eks. som ikke kunne følges opp).

Tabell 16 fremstiller analyse av undergruppene etter genotype for cirrhose.

Tabell 16: SVR12-rater for utvalgte undergrupper etter genotype i PHOTON-1-studien

	HCV genotype 2		HCV genotype 3	
	SOF+RBV 12 uker BN (n = 26)	SOF+RBV 24 uker BE (n = 15)	SOF+RBV 12 uker BN (n = 42)	SOF+RBV 24 uker BE (n = 13)
Totalt	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Ingen cirrhose	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Cirrhose	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

BN = behandlingsnaive, BE = behandlingserfarne.

Pasienter som venter på levertransplantasjon - Studie 2025

Sofosbuvir ble studert hos HCV-infiserte forsøkspersoner før de gjennomgikk levertransplantasjon i en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerhet og effekt av sofosbuvir og ribavirin når det ble administrert før transplantasjon for å hindre oppblussing av HCV-infeksjon etter transplantasjon. Det primære endepunktet i studien var virologisk respons etter transplantasjon (pTVR, HCV RNA < LLOQ 12 uker etter transplantasjon). HCV-infiserte forsøkspersoner, uavhengig av genotype, med hepatocellulært karsinom (HCC) som tilfredstilte MILAN-kriteriene fikk 400 mg sofosbuvir og 1000-1200 mg ribavirin daglig i høyst 24 uker, deretter endret til 48 uker, eller til de skulle få levertransplantasjon, alt etter hvilken av disse som kom først. En interimanalyse ble utført hos 61 forsøkspersoner som fikk sofosbuvir og ribavirin; flertallet av forsøkspersonene hadde HCV genotype 1, 44 hadde CPT-klasse A, og 17 forsøkspersoner hadde CPT-klasse B. Av disse 61 forsøkspersonene, fikk 44 levertransplantasjon etter opptil 48 uker med behandling med sofosbuvir og ribavirin, 41 hadde HCV RNA < LLOQ ved tidspunktet for levertransplantasjon. De virologiske responsratene til de 41 transplanterte forsøkspersonene med HCV RNA < LLOQ er beskrevet i tabell 17. Varigheten av virussuppresjon før transplantasjon var den mest prediktive faktoren for pTVR hos dem som hadde HCV RNA < LLOQ ved tidspunktet for transplantasjonen.

Tabell 17: Virologisk respons etter transplantasjon hos forsøkspersoner med HCV RNA < LLOQ ved tidspunktet for transplantasjon

	Uke 12 etter transplantasjon (pTVR)^b
Virologisk respons hos evaluerbare forsøkspersoner ^a	23/37 (62 %)

a. Evaluerbare forsøkspersoner er definert som de som har nådd det spesifiserte tidspunktet for interimanalysen.

b. pTVR: Virologisk respons etter transplantasjon (HCV RNA < LLOQ 12 uker etter prosedyren).

Hos pasienter som seponerte behandlingen etter 24 uker var tilbakefallsraten, ifølge protokollen, 11/15.

Levertransplanterte pasienter – Studie 0126

Sofosbuvir ble studert i en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerhet og effekt av 24 ukers behandling med sofosbuvir og ribavirin, hos levertransplanterte pasienter med kronisk hepatitt C. Kvalifiserte forsøkspersoner var ≥ 18 år og hadde gjennomgått levertransplantasjon 6 til 150 måneder før screening. Forsøkspersonene hadde HCV RNA $\geq 10^4$ IE/ml ved screening og dokumentert påvisning av kronisk HCV-infeksjon før transplantasjon. Startdosen av ribavirin var 400 mg gitt i delt daglig dose. Dersom forsøkspersonene opprettholdt hemoglobinnivåer ≥ 12 g/dl, ble ribavirindosen økt i uke 2, 4 og opptil hver 4. uke inntil den relevante vektbaserte dosen ble oppnådd (1000 mg daglig for forsøkspersoner < 75 kg, 1200 mg daglig for forsøkspersoner ≥ 75 kg). Median ribavirindose var 600–800 mg daglig i uke 4–24.

Førti forsøkspersoner (33 med HCV genotype 1-infeksjon, 6 med HCV genotype 3-infeksjon og 1 med HCV genotype 4-infeksjon) ble inkludert. 35 av dem hadde tidligere hatt svikt i interferonbasert behandling, og 16 av dem hadde cirrhose. 28 av 40 (70 %) forsøkspersoner oppnådde SVR12: 22/33 (73 %) med HCV genotype 1-infeksjon, 6/6 (100 %) med HCV genotype 3-infeksjon og 0/1 (0 %) med HCV genotype 4-infeksjon. Alle forsøkspersonene som oppnådde SVR12, oppnådde SVR24 og SVR48.

Oversikt over utfall etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene
Følgende tabeller (tabell 18 til tabell 21) fremstiller data fra fase 2- og fase 3-studier som er relevante for doseringen, for å hjelpe leger med å fastsette det beste regimet for individuelle pasienter.

Tabell 18: Utfall etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 1

Pasientpopulasjon (Studienummer/-navn)	Regime/Varighet	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 uker	Totalt	90 % (262/292)
		Genotype 1a	92 % (206/225)
		Genotype 1b	83 % (55/66)
		Ingen cirrhose	93 % (253/273)
		Cirrhose	80 % (43/54)
Behandlingsnaive med samtidig HIV-infeksjon (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 uker	Totalt	76 % (87/114)
		Genotype 1a	82 % (74/90)
		Genotype 1b	54 % (13/24)
		Ingen cirrhose	77 % (84/109)
		Cirrhose	60 % (3/5)

Pasientpopulasjon (Studienummer/-navn)	Regime/Varighet	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive (QUANTUM ^b og 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 uker	Totalt ^c	65 % (104/159)
		Genotype 1a ^c	69 % (84/121)
		Genotype 1b ^c	53 % (20/38)
		Ingen cirrhose ^c	68 % (100/148)
		Cirrhose ^c	36 % (4/11)

n = antall forsøkspersoner med SVR12-respons, N = totalt antall forsøkspersoner per gruppe.

a. For tidligere behandlede pasienter med HCV-infeksjon genotype 1 finnes det ingen data for kombinasjonen av sofosbuvir, peginterferon alfa og ribavirin. Muligheten for å behandle disse pasientene, og potensielt forlenge behandlingens varighet med sofosbuvir, peginterferon alfa og ribavirin utover 12 uker og opp til 24 uker, bør vurderes, særlig for undergrupper med én eller flere faktorer som historisk er forbundet med lavere responsryddighet ved interferonbasert behandling (tidligere nullrespons på peginterferon alfa- og ribavirinbehandling, fremskreden fibrose/cirrhose, høye viruskonsentrasjoner ved baseline, svarte personer, IL28B av non-CC genotype).

b. Dette er eksplorative studier eller fase 2-studier. Utfallene bør tolkes med varsomhet, ettersom forsøkspersontallene er lave og SVR-ratene kan være påvirket av pasientutvalget.

c. Samlede data fra begge studiene.

Tabell 19: Utfall etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 2

Pasientpopulasjon (Studienummer/-navn)	Regime/Varighet	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive (FISSION)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	95 % (69/73)
		Ingen cirrhose	97 % (59/61)
		Cirrhose	83 % (10/12)
Intolerante mot, uegnede for eller ikke villige til å bruke interferon (POSITRON)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	93 % (101/109)
		Ingen cirrhose	92 % (85/92)
		Cirrhose	94 % (16/17)
Behandlingserfarne (FUSION)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	82 % (32/39)
		Ingen cirrhose	90 % (26/29)
		Cirrhose	60 % (6/10)
Behandlingsnaive (VALENCE)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	97 % (31/32)
		Ingen cirrhose	97 % (29/30)
		Cirrhose	100 % (2/2)
Behandlingserfarne (VALENCE)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	90 % (37/41)
		Ingen cirrhose	91 % (30/33)
		Cirrhose	88 % (7/8)
Behandlingserfarne (FUSION)	SOF+RBV 16 uker	Totalt	89 % (31/35)
		Ingen cirrhose	92 % (24/26)
		Cirrhose	78 % (7/9)
Behandlingsnaive med samtidig HIV-infeksjon (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	88 % (23/26)
		Ingen cirrhose	88 % (22/25)
		Cirrhose	100 % (1/1)
Behandlingserfarne med samtidig HIV-infeksjon (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 uker	Totalt ^a	93 % (14/15)
		Ingen cirrhose ^a	92 % (12/13)
		Cirrhose ^a	100 % (2/2)
Behandlingsnaive (ELECTRON ^b og PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 uker	Totalt ^c	96 % (25/26)
Behandlingserfarne (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 uker	Totalt	96 % (22/23)
		Ingen cirrhose	100 % (9/9)
		Cirrhose	93 % (13/14)

n = antall forsøkspersoner med SVR12-respons, N = totalt antall forsøkspersoner per gruppe.

a. Disse dataene er foreløpige.

b. Dette er eksplorative studier eller fase 2-studier. Utfallene bør tolkes med varsomhet, ettersom forsøkspersontallene er lave og SVR-ratene kan være påvirket av pasientutvalget. I ELECTRON-studien (N = 11) var varigheten av peginterferon alfa-behandlingen fra 4 til 12 uker i kombinasjon med sofosbuvir + ribavirin.

c. Alle pasientene var ikke-cirrotiske i disse to studiene.

Tabell 20: Utfall etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 3

Pasientpopulasjon (Studienummer/-navn)	Regime/Varighet	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive (FISSION)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	56 % (102/183)
		Ingen cirrhose	61 % (89/145)
		Cirrhose	34 % (13/38)
Intolerante mot, uegnede for eller ikke villige til å bruke interferon (POSITRON)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	61 % (60/98)
		Ingen cirrhose	68 % (57/84)
		Cirrhose	21 % (3/14)
Behandlingserfarne (FUSION)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	30 % (19/64)
		Ingen cirrhose	37 % (14/38)
		Cirrhose	19 % (5/26)
Behandlingserfarne (FUSION)	SOF+RBV 16 uker	Totalt	62 % (39/63)
		Ingen cirrhose	63 % (25/40)
		Cirrhose	61 % (14/23)
Behandlingsnaive (VALENCE)	SOF+RBV 24 uker	Totalt	93 % (98/105)
		Ingen cirrhose	94 % (86/92)
		Cirrhose	92 % (12/13)
Behandlingserfarne (VALENCE)	SOF+RBV 24 uker	Totalt	77 % (112/145)
		Ingen cirrhose	85 % (85/100)
		Cirrhose	60 % (27/45)
Behandlingsnaive med samtidig HIV-infeksjon (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	67 % (28/42)
		Ingen cirrhose	67 % (24/36)
		Cirrhose	67 % (4/6)
Behandlingserfarne med samtidig HIV-infeksjon (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 uker	Totalt ^a	92 % (12/13)
		Ingen cirrhose ^a	100 % (8/8)
		Cirrhose ^a	80 % (4/5)
Behandlingsnaive (ELECTRON ^b og PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 uker	Totalt ^c	97 % (38/39)
Behandlingserfarne (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 uker	Totalt	83 % (20/24)
		Ingen cirrhose	83 % (10/12)
		Cirrhose	83 % (10/12)

n = antall forsøkspersoner med SVR12-respons, N = totalt antall forsøkspersoner per gruppe.

a. Disse dataene er foreløpige.

b. Dette er eksplorative studier eller fase 2-studier. Utfallene bør tolkes med varsomhet, ettersom forsøkspersonantallene er lave og SVR-ratene kan være påvirket av pasientutvalget. I ELECTRON-studien (N = 11) var varigheten av peginterferon alfa-behandlingen fra 4 til 12 uker i kombinasjon med sofosbuvir + ribavirin.

c. Alle pasientene var ikke-cirrhotiske i disse to studiene.

Tabell 21: Utfall etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 4, 5 og 6

Pasientpopulasjon (Studienummer/-navn)	Regime/Varighet	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 uker	Totalt	97 % (34/35)
		Ingen cirrhose	100 % (33/33)
		Cirrhose	50 % (1/2)

n = antall forsøkspersoner med SVR12-respons, N = totalt antall forsøkspersoner per gruppe.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med sofosbuvir i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av kronisk hepatitt C (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Sofosbuvir er et nukleotid prodrug som metaboliseres i utstrakt grad. Den aktive metabolitten dannes i hepatocytter og er ikke observert i plasma. Den dominerende (> 90 %) metabolitten, GS-331007, er

inaktiv. Den dannes via metabolismeveier som er sekvensielle og parallelle med dannelse av aktiv metabolitt.

Absorpsjon

De farmakokinetiske egenskapene til sofosbuvir og den dominerende sirkulerende metabolitten GS-331007 er evaluert hos friske, voksne forsøkspersoner og hos forsøkspersoner med kronisk hepatitt C. Etter oral administrasjon ble sofosbuvir raskt absorbert og maksimal plasmakonsentrasjon ble observert ~0,5-2 timer etter dosering, uavhengig av dosenivå. Maksimal plasmakonsentrasjon av GS-331007 ble observert 2 til 4 timer etter dosering. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos forsøkspersoner med HCV-infeksjon genotype 1 til 6 (n = 986), var steady-state AUC₀₋₂₄ for sofosbuvir og GS-331007 henholdsvis 1010 ng•t/ml og 7200 ng•t/ml. I forhold til friske forsøkspersoner (n = 284), var sofosbuvir og GS-331007 AUC₀₋₂₄ henholdsvis 57 % høyere og 39 % lavere hos HCV-infiserte forsøkspersoner.

Effekten av mat

I forhold til fastende tilstand reduserte administrasjonen av en enkeltdose med sofosbuvir, sammen med et standard måltid med høyt fettinnhold, absorpsjonshastigheten til sofosbuvir. Graden av absorpsjon av sofosbuvir økte omtrent 1,8 ganger, med liten effekt på maksimal konsentrasjon. Eksponering for GS-331007 ble ikke påvirket av et måltid med høyt fettinnhold.

Distribusjon

Sofosbuvir er ikke et substrat for hepatiske opptakstransportører, organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1 eller 1B3, eller organisk kation-transportør (OCT) 1. Selv om det gjennomgår aktiv tubulær sekresjon, er ikke GS-331007 et substrat for renale transportører, inkludert organisk anion-transportør (OAT) 1 eller 3, OCT 2, MRP2, P-gp, BCRP eller MATE1. Sofosbuvir og GS-331007 er ikke hemmere av legemiddeltransportørene P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1. GS-331007 er ikke en hemmer av OAT1, OCT2 eller MATE1.

Ca. 85 % av sofosbuvir er bundet til humane plasmaproteiner (*ex vivo*-data), og bindingen er uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen i området 1 µg/ml til 20 µg/ml. Proteinbindingen av GS-331007 var minimal i humant plasma. Etter en enkeltdose på 400 mg med [¹⁴C]-sofosbuvir hos friske forsøkspersoner, var forholdet blod/plasma for ¹⁴C-radioaktivitet ca. 0,7.

Biotransformasjon

Sofosbuvir metaboliseres i stor grad i leveren til farmakologisk aktivt nukleosidanalogs trifosfat GS-461203. Den metabolske aktiveringsmekanismen omfatter sekvensiell hydrolyse av karboksylesterenheten katalysert av humant katepsin A (CatA) eller karboksylesterase 1 (CES1) og fosforamidatspalting av histidin triad nukleotidbindingsprotein 1 (HINT1) etterfulgt av fosforylering via pyrimidinnukleotidbiosynteseveien. Defosforylering resulterer i dannelse av nukleosidmetabolitten GS-331007 som ikke effektivt kan refosforyleres og mangler anti-HCV aktivitet *in vitro*. Sofosbuvir og GS-331007 er ikke substrater for eller hemmere av UGT1A1- eller CYP3A4-, CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- og CYP2D6-enzymene.

Etter en oral enkeltdose med 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, stod sofosbuvir og GS-331007 for henholdsvis ca. 4 % og > 90 % av systemisk eksponering for legemiddelrelatert materiale (summen av molekylvektjustert AUC for sofosbuvir og dets metabolitter).

Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose med 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, var den totale gjennomsnittlige utskillelsen av dosen større enn 92 %, og bestod av ca. 80 %, 14 % og 2,5 % utskilt i henholdsvis urin, feces og utåndet luft. Mesteparten av sofosbuvirdosen som ble utskilt i urinen var GS-331007 (78 %) mens 3,5 % ble utskilt som sofosbuvir. Disse dataene indikerer at nyreclearance er den viktigste eliminasjonsveien for GS-331007 med en stor del aktivt utsondret. Mediane terminale halveringstider for sofosbuvir og GS-331007 var henholdsvis 0,4 og 27 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Doselineariteten for sofosbuvir og dets primære metabolitt, GS-331007, ble evaluert hos fastende, friske forsøkspersoner. AUC for sofosbuvir og GS-331007 er nær doseproporsjonal i doseområdet 200 mg til 400 mg.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Kjønn og rase

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller som har med kjønn eller rase å gjøre er identifisert for sofosbuvir og GS-331007.

Eldre

Populasjonsanalyser av farmakokinetikken hos HCV-infiserte forsøkspersoner viste at innenfor det analyserte aldersområdet (19 til 75 år) hadde ikke alder klinisk relevant effekt på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007. Kliniske studier av sofosbuvir inkluderte 65 forsøkspersoner fra 65 år og oppover. Responsratene som ble observert for forsøkspersoner over 65 år lignet de som ble funnet hos yngre forsøkspersoner i ulike behandlingsgrupper.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert hos HCV-negative forsøkspersoner med lett ($eGFR \geq 50$ og < 80 ml/minutt/ $1,73$ m²), moderat ($eGFR \geq 30$ og < 50 ml/minutt/ $1,73$ m²), alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($eGFR < 30$ ml/minutt/ $1,73$ m²) og forsøkspersoner med ESRD som trengte hemodialyse, etter en enkeltdose med 400 mg sofosbuvir. I forhold til forsøkspersoner med normal nyrefunksjon ($eGFR > 80$ ml/minutt/ $1,73$ m²) var sofosbuvirs AUC_{0-inf} 61 %, 107 % og 171 % høyere ved lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, mens GS-331007s AUC_{0-inf} var henholdsvis 55 %, 88 % og 451 % høyere. Hos forsøkspersoner med ESRD, i forhold til forsøkspersoner med normal nyrefunksjon, var sofosbuvirs AUC_{0-inf} 28 % høyere når sofosbuvir ble dosert 1 time før hemodialyse, sammenlignet med 60 % høyere når sofosbuvir ble dosert 1 time etter hemodialyse. AUC_{0-inf} for GS-331007 hos forsøkspersoner med ESRD kunne ikke fastsettes pålitelig. Data indikerer imidlertid minst 10 ganger og 20 ganger høyere eksponering for GS-331007 hos forsøkspersoner med ESRD sammenlignet med normale forsøkspersoner når Sovaldi ble administrert henholdsvis 1 time før eller 1 time etter hemodialyse.

Hemodialyse kan effektivt fjerne (53 % ekstraksjonsforhold) den dominerende sirkulerende metabolitten GS-331007. En 4 timers hemodialyse fjerner ca. 18 % av administrert dose. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerheten av Sovaldi er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ESRD (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert etter 7-dagers dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-infiserte forsøkspersoner med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-klasse B og C). I forhold til forsøkspersoner med normal leverfunksjon var sofosbuvirs AUC_{0-24} 126 % og 143 % høyere ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens GS-331007s AUC_{0-24} var henholdsvis 18 % og 9 % høyere. Farmakokinetiske populasjonsanalyser hos HCV-infiserte personer indikerte at cirrhose ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007. Ingen dosejustering av sofosbuvir anbefales for pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til sofosbuvir og GS-331007 hos pediatrike forsøkspersoner har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Effekt når det gjelder rask virologisk respons er vist å korrelere med eksponering for sofosbuvir samt GS-331007. Ingen av disse enhetene er imidlertid vist å være en generell surrogatmarkør for effekt (SVR12) ved den terapeutiske dosen på 400 mg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksikologistudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder forårsaket høye doser av en 1:1 diastereomerisk blanding bivirkninger i lever (hund) og hjerte (rotte) og gastrointestinale reaksjoner (hund). Eksponering for sofosbuvir i gnagerstudier kunne ikke påvises, trolig på grunn av høy esteraseaktivitet. Eksponering for hovedmetabolitten GS-331007 ved den skadelige dosen var likevel 29 ganger (rotte) og 123 ganger (hund) høyere enn den kliniske eksponeringen med 400 mg sofosbuvir. Funn i lever og hjerte ble ikke observert i studier av kronisk toksisitet ved eksponeringer på 9 ganger (rotte) og 27 ganger (hund) høyere enn den kliniske eksponeringen.

Sofosbuvir var ikke gentoksisk ved *in vitro* eller *in vivo* analyser, inkludert bakteriell mutagenitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo* mikronukleusanalyser hos mus.

Karsinogenitetsstudier av mus og rotter indikerer ikke noe potensial for karsinogenitet for sofosbuvir administrert i doser på opptil 600 mg/kg/dag hos mus og 750 mg/dag/kg hos rotter. Eksponering for GS-331007 i disse studiene var opptil 30 ganger (mus) og 15 ganger (rotter) høyere enn den kliniske eksponeringen med 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir hadde ingen effekt på embryo-føtal viabilitet eller på fertilitet hos rotter, og var ikke teratogent i utviklingsstudier av rotter og kaniner. Ingen bivirkninger på adferd, reproduksjon eller utvikling av avkom hos rotte ble rapportert. I studier av kaniner var eksponering for sofosbuvir 9 ganger den forventede kliniske eksponeringen. I studiene av rotter kunne ikke eksponering for sofosbuvir fastsettes, men eksponeringsmarginer basert på human hovedmetabolitt var fra 8 til 28 ganger høyere enn den kliniske eksponeringen med 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir-derivert materiale ble overført gjennom morkaken hos drektige rotter og til melken hos diegivende rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))

Krysskarmellosenatrium

Kolloidal vannfri silika (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talkum (E553b)

Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sovaldi tabletter er pakket i flasker av høytetthetspolyetylen (HDPE) med barnesikret polypropylen lukkeanordning, som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter med silikageltørremiddel og polyesterspiral.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige: ytteresker som inneholder 1 flaske med 28 filmdrasjerte tabletter og ytteresker med 84 (3 flasker med 28) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16 januar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å evaluere tilbakefall av hepatocellulært karsinom som er assosiert med Sovaldi, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra en prospektiv sikkerhetsstudie med data fra en kohort av en veldefinert gruppe pasienter, basert på en avtalt protokoll. Den endelige studierapporten skal sendes inn innen:	Andre kvartal 2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ FLASKE OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 400 mg tabletter, filmdrasjerte
sofosbuvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, filmdrasjerte.
84 (3 flasker à 28) tabletter, filmdrasjerte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/894/001 28 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/13/894/002 84 (3 flasker à 28) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sovaldi [Kun på ytre emballasje]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Sovaldi 400 mg tabletter, filmdrasjerte sofosbuvir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Sovaldi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sovaldi
3. Hvordan du bruker Sovaldi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sovaldi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Sovaldi er og hva det brukes mot

Sovaldi inneholder virkestoffet sofosbuvir som gis som behandling av hepatitt C-virusinfeksjon hos voksne som er 18 år og eldre.

Hepatitt C er infeksjon i leveren som er forårsaket av et virus. Dette legemidlet virker ved å senke mengden hepatitt C-virus i kroppen og fjerne viruset fra blodet over tid.

Sovaldi må alltid tas sammen med andre legemidler, da det ikke fungerer på egenhånd. Det tas vanligvis sammen med enten:

- Ribavirin eller
- Peginterferon alfa og ribavirin

Det er svært viktig at du også leser pakningsvedleggene til ethvert annet legemiddel du skal ta sammen med Sovaldi. Dersom du har spørsmål vedrørende legemidlene dine, rådfør deg med lege eller apotek.

2. Hva du må vite før du bruker Sovaldi

Bruk ikke Sovaldi

- Dersom du er allergisk overfor sofosbuvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).

→ Hvis dette gjelder deg, fortell det til legen din umiddelbart.

- **Dersom du for tiden bruker noen av følgende legemidler:**
 - **Rifampicin og rifabutin** (antibiotika som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose)
 - **Johannesurt** (*Hypericum perforatum* – plantebasert legemiddel som brukes til å behandle depresjon)
 - **Karbamazepin, fenobarbital og fenytoin** (legemidler som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfall).

Advarsler og forsiktighetsregler

Sovaldi må alltid tas sammen med andre legemidler (se avsnitt 1 over). Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet hvis du:

- for tiden bruker, eller i løpet av de siste månedene har brukt legemidlet amiodaron for å behandle uregelmessig hjerterytme (legen din kan vurdere andre behandlingsalternativer hvis du har brukt dette legemidlet)
- har andre leverproblemer enn hepatitt C, f.eks. hvis du venter på levertransplantasjon
- har eller har hatt en infeksjon med hepatitt B-virus, siden legen din kan ønske å følge deg opp nøyere
- har nyreproblemer. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har alvorlige nyreproblemer eller hvis du gjennomgår nyredialyse, da effekten av Sovaldi hos pasienter med alvorlige nyreproblemer ikke er fullstendig undersøkt.

Informér legen din umiddelbart dersom du bruker et legemiddel mot hjerterytmeproblemer og under behandling opplever følgende:

- kortpustethet eller forverring av eventuell kortpustethet du allerede har
- ørhet
- hjertebank
- besvimelsesanfall

Blodprøver

Legen vil ta blodprøve av deg før, under og etter behandling med Sovaldi. Dette er for at legen skal kunne:

- bestemme hvilke andre legemidler du bør ta sammen med Sovaldi og hvor lenge du skal ta disse.
- bekrefte at behandlingen har virket og at du ikke lenger har hepatitt C-viruset.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Bruk av Sovaldi hos barn og ungdom er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Sovaldi

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Blodfortynnende legemidler som warfarin og andre liknende legemidler (såkalte vitamin K-antagonister). Legen din kan trenge å ta hyppigere blodprøver av deg for å undersøke i hvilken grad blodet ditt leverer seg.

Særskilt skal du ikke ta Sovaldi dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- Okskarbazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfall)
- Modafinil (et legemiddel som brukes til å behandle personer med narkolepsi for å hjelpe dem å holde seg våkne).

Disse kan gjøre at Sovaldi ikke virker som det skal.

Informér legen din dersom du bruker noen av de følgende legemidlene:

- Amiodaron, som brukes mot uregelmessig hjerterytme

Dersom du er i tvil, snakk med lege eller apotek.

Graviditet og prevensjon

Graviditet må unngås fordi Sovaldi brukes sammen med ribavirin. Ribavirin kan være svært skadelig for et ufødt barn. Derfor må du og partneren din ta særskilte forholdsregler ved seksuell aktivitet dersom det er sjans for graviditet.

- Sovaldi brukes vanligvis sammen med ribavirin. Ribavirin kan skade ditt ufødte barn. Det er derfor svært viktig at du (eller partneren din) **ikke blir gravid** under denne behandlingen.
- Du eller partneren din må bruke en effektiv prevensjonsmetode **under behandlingen og etterpå**. Det er svært viktig at du leser avsnittet "Graviditet" i pakningsvedlegget til ribavirin svært nøye. Spør legen om effektive prevensjonsmidler som passer for deg.
- Hvis du eller din partner blir gravid under Sovaldi-behandling eller i månedene etterpå, må du **kontakte lege umiddelbart**.

Amming

Du bør ikke amme under behandling med Sovaldi. Det er ukjent om sofosbuvir, virkestoffet i Sovaldi, blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Når Sovaldi tas sammen med andre legemidler til behandling av hepatitt C-infeksjon, har pasienter rapportert om tretthet, svimmelhet, tåkesyn og nedsatt oppmerksomhet. Dersom du får noen av disse bivirkningene, skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

3. Hvordan du bruker Sovaldi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose

Anbefalt dose er **én tablett daglig** med mat. Legen vil fortelle deg hvor lenge du skal ta Sovaldi.

Svelg tablettene hel. Ikke tygg, knus eller del tablettene, da den smaker svært bittert. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du har problemer med å svelge tablettene.

Sovaldi skal alltid tas sammen med andre legemidler til bruk mot hepatitt C.

Hvis du blir syk (kaster opp) **mindre enn 2 timer** etter at du har tatt Sovaldi, tar du en ny tablett. Hvis du kaster opp **mer enn 2 timer** etter at du har tatt den, trenger du ikke ta ny tablett før den neste tablettene vanligvis skal tas.

Dersom du tar for mye av Sovaldi

Dersom du tar mer enn anbefalt dose, skal du kontakte lege eller nærmeste akuttmottak umiddelbart, for å få råd om hva du skal gjøre. Ha flasken med deg slik at du enkelt kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Sovaldi

Det er viktig å ikke glemme en dose med dette legemidlet.

Dersom du glemmer en dose:

- **og du husker det innen 18 timer** etter at du skulle ha tatt Sovaldi, må du ta tablettene så raskt som mulig. Ta neste dose til vanlig tid.
- **og du husker det 18 timer eller mer** etter at du skulle ha tatt Sovaldi, vent og ta neste dose til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose (to doser tett etter hverandre).

Ikke avbryt behandlingen med Sovaldi

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet med mindre legen din sier at du skal gjøre det. Det er svært viktig at du fullfører hele behandlingsforløpet slik at legemidlet får best mulig sjanse til å kurere hepatitt C-virusinfeksjonen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når du tar Sovaldi i kombinasjon med et annet legemiddel for behandling av virusinfeksjonen hepatitt C (inkludert daclatasvir, simeprevir og ledipasvir) og amiodaron (et legemiddel som brukes i behandlingen av hjerteproblemer), kan du oppleve én eller flere av bivirkningene nedenfor:

- langsom eller uregelmessig hjerterytme eller hjerterytmeproblemer
- kortpustethet eller forverring av kortpustethet du allerede har

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du opplever noen av de ovennevnte bivirkningene under behandlingen.

Dersom du bruker Sovaldi sammen med ribavirin eller både peginterferon alfa og ribavirin, kan du få én eller flere av bivirkningene listet opp nedenfor:

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- feber, frostrier, influensalignende symptomer
- diaré, kvalme, oppkast
- søvnvansker (insomni)
- tretthet og irritabilitet
- hodepine
- utslett, kløende hud
- tap av matlyst
- svimmelhet
- muskelsmerter og -plager, plager i leddene
- kortpustethet, hoste

Blodprøver kan også vise:

- lavt antall røde blodceller (anemi): tegn på dette kan være tretthet, hodepine, kortpustethet ved fysisk aktivitet
- lavt antall hvite blodceller (nøytropeni): tegn på dette kan være at man får flere infeksjoner enn vanlig, inkludert feber og frostrier eller sår hals eller munnsår
- lavt antall blodplater
- endringer i leveren (som vist ved økte mengder av et stoff som kalles bilirubin i blodet)

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- humørsvingninger, nedstemthet, angst og uro
- tåkesyn
- kraftig hodepine (migrene), hukommelsestap, konsentrasjonstap
- vektreduksjon
- kortpustethet ved fysisk aktivitet
- ubehag i magen, forstoppelse, munntørrhet, fordøyelsesbesvær, sure oppstøt
- hårtap og uttynning av hår
- tørr hud

- ryggsmarter, muskelspasmer
- brystsmarter, svakhetsfølelse
- forkjølelse (nasofaryngitt)

→Rådfør deg med lege dersom noen av bivirkningene blir alvorlige.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Sovaldi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter {Utløpsdato}. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Sovaldi

- **Virkestoff er** sofosbuvir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir.
- **Andre innholdsstoffer er**
Tablettkjerne:
 Mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat.

Filmdrasjering:
 Polyvinylalkohol, titandioksid, makrogol 3350, talkum, gult jernoksid.

Hvordan Sovaldi ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er gule, kapselformede tabletter, med “GSI” gravert på den ene siden og “7977” på den andre siden.

Hver flaske inneholder et silikageltørremiddel som må oppbevares i flasken for å beskytte tablettene. Silikageltørremidlet oppbevares i en separat dosepose eller beholder og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige: Ytteresker som inneholder 1 flaske med 28 filmdrasjerte tabletter og ytteresker med 84 (3 flasker med 28) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences International Ltd.
 Cambridge
 CB21 6GT
 Storbritannia

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.