

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sovaldi 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg sofosbuvir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Gul, kapselformad, filmdragerad tablett med måtten 20 mm x 9 mm, präglad på den ena sidan med "GSI" och på den andra sidan med "7977".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sovaldi är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för genotyp-specifik aktivitet mot hepatit C-virus (HCV).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Sovaldi ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med CHC.

Dosering

Rekommenderad dos är en 400 mg tablett tagen oralt en gång dagligen med föda (se avsnitt 5.2).

Sovaldi ska användas i kombination med andra läkemedel. Monoterapi med Sovaldi rekommenderas inte (se avsnitt 5.1). Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med Sovaldi. Rekommenderade läkemedel för samtidig administrering och behandlingstid för kombinationsbehandling med Sovaldi anges i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade läkemedel för samtidig administrering och behandlingstid för kombinationsbehandling med Sovaldi

| Patientpopulation * | Behandling | Behandlingstid |
|--|---|--|
| Patienter med CHC av genotyp 1, 4, 5 eller 6 | Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa | 12 veckor ^{a, b} |
| | Sovaldi + ribavirin Endast för användning till patienter som är intoleranta mot peginterferon alfa eller för vilka behandling med peginterferon alfa är olämplig (se avsnitt 4.4). | 24 veckor |
| Patienter med CHC av genotyp 2 | Sovaldi + ribavirin | 12 veckor ^b |
| Patienter med CHC av genotyp 3 | Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa | 12 veckor ^b |
| | Sovaldi + ribavirin | 24 veckor |
| Patienter med CHC som väntar på levertransplantation | Sovaldi + ribavirin | Till levertransplantation ^c |

* Omfattar patienter samtidigt infekterade med humant immunbristvirus (hiv).

a. För tidigare behandlade patienter med HCV-infektion av genotyp 1 finns inga data med kombinationen Sovaldi, ribavirin och peginterferon alfa (se avsnitt 4.4).

b. Potentiell förlängning av behandlingstiden efter 12 veckor och upp till 24 veckor ska övervägas, särskilt för de subgrupper som har en eller flera faktorer historiskt förknippade med lägre svarsfrekvenser mot interferonbaserad behandling (t.ex. avancerad fibros/cirros, höga viruskoncentrationer vid baseline, svart etnicitet, IL28B icke-CC-genotyp, tidigare uteblivet svar på behandling med peginterferon alfa och ribavirin).

c. Se Särskilda patientpopulationer – Patienter som väntar på levertransplantation nedan.

Dosen ribavirin vid användning i kombination med Sovaldi baseras på kroppsvikt (< 75 kg=1 000 mg och ≥ 75 kg=1 200 mg) och administreras oralt fördelat på två doser tillsammans med föda.

Beträffande samtidig administrering med andra direktverkande virushämmare mot HCV, se avsnitt 4.4.

Dosändring

Sänkning av dosen Sovaldi rekommenderas inte.

Om sofosbuvir används i kombination med peginterferon alfa och en patient får en allvarlig biverkning som eventuellt är relaterad till detta läkemedel, ska dosen av peginterferon alfa sänkas eller sättas ut. Se produktresumén för peginterferon alfa för mer information om hur dosen av peginterferon alfa ska sänkas eller sättas ut.

Om en patient får en allvarlig biverkning som eventuellt är relaterad till ribavirin, ska ribavirindosen ändras eller sättas ut, om det är lämpligt, till dess att biverkningen klingar av eller svårighetsgraden minskar. Tabell 2 innehåller riktlinjer för ändringar och utsättning av dosen baserade på patientens hemoglobinvärde och hjärtstatus.

Tabell 2: Riktlinjer för dosändring av ribavirin vid samtidig administrering av Sovaldi

| Laboratorievärden | Sänk ribavirindosen till 600 mg/dag om: | Sätt ut ribavirin om: |
|--|---|--|
| Hemoglobin hos patienter utan hjärtsjukdom | < 10 g/dl | < 8,5 g/dl |
| Hemoglobin hos patienter med stabil hjärtsjukdom i anamnesen | ≥ 2 g/dl sänkning av hemoglobin under någon 4-veckors behandlingsperiod | < 12 g/dl trots 4 veckor med sänkt dos |

När ribavirin har satts ut på grund av antingen ett avvikande laboratorievärde eller en klinisk manifestation, kan ett försök göras att återinsätta ribavirin 600 mg dagligen för att sedan öka dosen ytterligare till 800 mg dagligen. Det rekommenderas dock inte att ribavirindosen ökas till den ursprungliga dosen (1 000 mg till 1 200 mg dagligen).

Utsättning av dos

Om de övriga läkemedel som används i kombination med Sovaldi sätts ut permanent, ska även Sovaldi sättas ut (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientpopulationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Sovaldi krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerheten för och lämplig dos av Sovaldi har inte fastställts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (skattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) eller terminal, dialyskrävande njursjukdom (ESRD) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Sovaldi krävs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh–Turcotte [CPT] av klass A, B eller C) (se avsnitt 5.2). Säkerheten och effekten för Sovaldi har inte fastställts hos patienter med dekompenenserad cirros.

Patienter som väntar på levertransplantation

Behandlingstiden med Sovaldi hos patienter som väntar på levertransplantation ska baseras på en bedömning av den potentiella nyttan och risken för den enskilda patienten (se avsnitt 5.1).

Levertransplanterade patienter

För levertransplanterade patienter rekommenderas Sovaldi i kombination med ribavirin under 24 veckor. En startdos ribavirin på 400 mg, oralt administrerat, fördelat på två dostillfällen tillsammans med föda rekommenderas. Om startdosen ribavirin tolereras väl kan dosen titreras upp till maximalt 1 000-1 200 mg dagligen (1 000 mg för patienter som väger < 75 kg och 1 200 mg för patienter som väger ≥ 75 kg). Om startdosen ribavirin inte tolereras väl ska dosen reduceras enligt klinisk indikation baserat på hemoglobinnivåer (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Sovaldi för barn och ungdomar i åldern < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Den filmdragerade tabletten är för oral användning. Patienterna ska instrueras att svälja tabletten hel. Den filmdragerade tabletten ska inte tuggas eller krossas på grund av den aktiva substansens bittra smak. Tabletten ska tas med föda (se avsnitt 5.2).

Patienterna ska instrueras att om kräkning inträffar inom 2 timmar efter dosering ska en ny tablett tas. Om kräkning inträffar mer än 2 timmar efter dosering krävs ingen ytterligare dos. Dessa

rekommendationer baseras på absorptionskinetiken för sofosbuvir och GS-331007 vilken antyder att merparten av dosen absorberas inom 2 timmar efter dosering.

Vid glömd dos som upptäcks inom 18 timmar efter den normala tidpunkten ska patienten instrueras att ta tabletten så snart som möjligt och patienten ska sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om det har gått mer än 18 timmar ska patienten instrueras att vänta och ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Patienter ska instrueras att inte ta dubbel dos.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning med potenta P-gp-inducerare

Samtidig administrering av läkemedel som är potenta intestinala P-glykoprotein-(P-gp)-inducerare (rifampicin, rifabutin, johannesört [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) kommer att signifikant sänka plasmakoncentrationen av sofosbuvir och kan leda till minskad effekt av Sovaldi (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Sovaldi rekommenderas inte som monoterapi utan ska förskrivas i kombination med andra läkemedel för behandling av hepatit C-infektion. Om de övriga läkemedlen som används i kombination med Sovaldi sätts ut permanent, ska även Sovaldi sättas ut (se avsnitt 4.2). Se produktresumén för samtidigt förskrivna läkemedel innan behandling med Sovaldi påbörjas.

Allvarlig bradykardi och hjärtblock

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när sofosbuvir används i kombination med ett annat direktverkande antiviralmedel (DAA, inklusive daklatasvir, simeprevir och ledipasvir) vid samtidig användning av amiodaron, med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen. Mekanismen är inte fastställd.

Samtidig användning av amiodaron begränsades genom den kliniska utvecklingen av sofosbuvir plus direktverkande DAA. Fallen är potentiellt livshotande, och amiodaron får därför bara ges till patienter som får Sovaldi och annan DAA när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade. Patienter som också tar betablockerare, eller de som har andra underliggande hjärtsjukdomar och/eller avancerad leversjukdom kan löpa ökad risk för symptomatisk bradykardi vid samadministrering av amiodarone.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas det att patienterna noga övervakas vid insättningen av Sovaldi och annan DAA. Patienter som fastställs löpa hög risk för bradyarytmi ska kontinuerligt övervakas under 48 timmar i en lämplig sjukhusmiljö.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska lämplig övervakning även genomföras för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron de senaste månaderna och ska sättas in på Sovaldi i kombination med annan DAA.

Alla patienter som får Sovaldi och annan DAA i kombination med amiodaron med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen ska även varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får dessa symtom.

Behandlingserfarna patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 4, 5 och 6

Sovaldi har inte studerats i en fas 3-studie med behandlingserfarna patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 4, 5 och 6. Således har den optimala behandlingstiden hos den här populationen inte fastställts (se även avsnitt 4.2 och 5.1).

Behandling av dessa patienter och potentiell förlängning av behandlingstiden med sofosbuvir, peginterferon alfa och ribavirin efter 12 veckor och upp till 24 veckor ska övervägas, särskilt för de subgrupper som har en eller flera faktorer historiskt förknippade med lägre svarsfrekvenser mot interferonbaserad behandling (avancerad fibros/cirros, höga viruskoncentrationer vid baseline, svart etnicitet, IL28b icke-CC-genotyp).

Behandling av patienter med HCV-infektion av genotyp 5 eller 6

Kliniska data till stöd för användning av Sovaldi till patienter med HCV-infektion av genotyp 5 och 6 är mycket begränsade (se avsnitt 5.1).

Interferonfri behandling av HCV-infektion av genotyp 1, 4, 5 och 6

Interferonfria regimer med Sovaldi för patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 4, 5 och 6 har inte undersökts i fas 3-studier (se avsnitt 5.1). Optimal regim och behandlingstid har inte fastställts. Sådana regimer ska endast användas till patienter som är intoleranta mot eller för vilka interferonbehandling är olämplig och som är i starkt behov av behandling.

Samtidig administrering med andra direktverkande virushämmare mot HCV

Sovaldi ska endast administreras samtidigt med andra direktverkande virushämmare om nyttan anses överväga riskerna baserat på tillgängliga data. Det finns inga data som stöder samtidig administrering av Sovaldi och telaprevir eller boceprevir. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se även avsnitt 4.5).

Graviditet och samtidig användning med ribavirin

När Sovaldi används i kombination med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, måste fertila kvinnor eller deras manliga partners använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under en period efter behandlingen i enlighet med rekommendationen i produktresumén för ribavirin. Se produktresumén för ribavirin för mer information.

Användning med måttliga P-gp-inducerare

Läkemedel som är måttliga intestinala P-gp-inducerare (t.ex. oxkarbazepin och modafinil) kan sänka plasmakoncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Samtidig administrering av sådana läkemedel rekommenderas inte med Sovaldi (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Säkerheten för Sovaldi har inte utvärderats hos försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) eller dialyskrävande ESRD. Dessutom har lämplig dos inte fastställts. När Sovaldi används i kombination med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, se även produktresumén för ribavirin för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min (se även avsnitt 5.2).

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

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

Pediatrisk population

Sovaldi rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts hos denna population.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sofosbuvir är en nukleotid prodrug. Efter oral administrering av Sovaldi absorberas sofosbuvir snabbt och genomgår omfattande första-passage-metabolism i levern samt intestinal metabolism. Intracellulär hydrolytisk spjälkning av prodrugen som katalyseras av enzymer däribland karboxylesteras 1 och efterföljande fosforyleringssteg som katalyseras av nukleotidkinaser leder till att farmakologiskt aktivt uridinnukleosidanalogtrifosfat bildas. Den huvudsakliga inaktiva cirkulerande metaboliten GS-331007

som står för mer än 90 % av den läkemedelsrelaterade systemiska exponeringen bildas via händelser som sker efter och parallellt med bildandet av den aktiva metaboliten. Moderssubstanten sofosbuvir står för cirka 4 % av systemisk exponeringen av det läkemedelsrelaterade materialet (se avsnitt 5.2). I kliniska farmakologistudier monitorerades både sofosbuvir och GS-331007 med avseende på farmakologiska analyser.

Sofosbuvir är ett substrat för läkemedelstransportproteinet P-gp och bröstcancerresistensprotein (BCRP) medan GS-331007 inte är det.

Läkemedel som är potenta intestinala P-gp-inducerare (rifampicin, rifabutin, johannesört, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi och är därför kontraindicerade med Sovaldi (se avsnitt 4.3). Läkemedel som är måttliga intestinala P-gp-inducerare (oxkarbazepin och modafinil) kan sänka plasmakoncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Samtidig administrering med sådana läkemedel rekommenderas inte med Sovaldi (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av Sovaldi med läkemedel som hämmar P-gp och/eller BCRP kan öka plasmakoncentrationen av sofosbuvir utan att öka plasmakoncentrationen av GS-331007. Därför kan Sovaldi administreras samtidigt med P-gp- och/eller BCRP-hämmare. Sofosbuvir och GS-331007 hämmar inte P-gp och BCRP och förväntas därför inte öka exponeringen av läkemedel som är substrat för dessa transportproteiner.

Den intracellulära metabola aktiveringsvägen för sofosbuvir medieras av hydrolas och nukleotidfosforyleringsvägar med generellt låg affinitet och hög kapacitet som troligen inte påverkas av samtidiga läkemedel (se avsnitt 5.2).

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med Sovaldi, rekommenderas en noggrann övervakning av värdena för INR (International Normalised Ratio).

Övriga interaktioner

Information om läkemedelsinteraktioner för Sovaldi med eventuella samtidiga läkemedel sammanfattas i tabell 3 nedan (där 90 % konfidensintervall (KI) för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärden låg inom "↔", låg över "↑" eller låg under "↓" de förutbestämda ekvivalensgränserna). Tabellen är inte heltäckande.

Tabell 3: Interaktioner mellan Sovaldi och andra läkemedel

| Läkemedel efter terapeutiskt område | Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi |
|-------------------------------------|--|---|
| ANALEPTIKA | | |
| Modafinil | Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 | Samtidig administrering av Sovaldi med modafinil förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte. |
| ANTIARYTMIKA | | |
| Amiodaron | Interaktionen har inte studerats. | Använd endast om inga andra alternativ finns. Noga övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Sovaldi och annan DAA (se avsnitt 4.4 och 4.8). |

| Läkemedel efter terapeutiskt område | Effekt på läkemedelnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi |
|--|---|--|
| ANTIKOAGULANTIA | | |
| Vitamin K-antagonister | Inga interaktionsstudier har utförts. | Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta beror på förändringar i leverfunktionen under behandling med Sovaldi. |
| ANTIPILEPTIKA | | |
| Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin | Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 | Sovaldi är kontraindicerat med karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, potenta intestinala P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3). |
| Oxkarbazepin | Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 | Samtidig administrering av Sovaldi med oxkarbazepin förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). |
| ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL | | |
| Rifampicin ^f (600 mg engångsdos) | <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 är kontraindicerat med rifampicin, en potent intestinal P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3). |
| Rifabutin Rifapentin | Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 | Sovaldi är kontraindicerat med rifabutin, en potent intestinal P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av Sovaldi med rifapentin förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte. |
| ÖRTTILLSKOTT | | |
| Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) | Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 | Sovaldi är kontraindicerat med johannesört, en potent intestinal P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3). |

| Läkemedel efter terapeutiskt område | Effekt på läkemedelnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi |
|--|--|---|
| ANTIVIRALA HCV-LÄKEMEDEL: HCV-PROTEASEHÄMMARE | | |
| Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV) | Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV eller BOC) | Det finns inga data om läkemedelsinteraktioner avseende samtidig administrering av Sovaldi med boceprevir eller telaprevir. |
| NARKOTISKA ANALGETIKA | | |
| Metadon ^f (underhållsbehandling med metadon [30 till 130 mg dagligen]) | <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 dosjustering av sofosbuvir eller metadon krävs när sofosbuvir och metadon används samtidigt. |

| Läkemedel efter terapeutiskt område | Effekt på läkemedelnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi |
|---|---|--|
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Ciklosporin ^e (600 mg engångsdos) | <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 dosjustering av sofosbuvir eller ciklosporin krävs när sofosbuvir och ciklosporin används samtidigt. |
| Takrolimus ^e (5 mg engångsdos) | <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 dosjustering av sofosbuvir eller takrolimus krävs när sofosbuvir och takrolimus används samtidigt. |

| Läkemedel efter terapeutiskt område | Effekt på läkemedelnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi |
|---|---|--|
| ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: OMVÄNDA TRANSKRIPTASHÄMMARE | | |
| Efavirenz ^f (600 mg en gång dagligen) ^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 dosjustering av sofosbuvir eller efavirenz krävs när sofosbuvir och efavirenz används samtidigt. |
| Emtricitabin ^f (200 mg en gång dagligen) ^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 dosjustering av sofosbuvir eller emtricitabin krävs när sofosbuvir och emtricitabin används samtidigt. |

| Läkemedel efter terapeutiskt område | Effekt på läkemedelnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi |
|---|--|--|
| Tenofovirdisoproxilfumarat ^f (300 mg en gång dagligen) ^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 dosjustering av sofosbuvir eller tenofovirdisoproxilfumarat krävs när sofosbuvir och tenofovirdisoproxilfumarat används samtidigt. |
| Rilpivirin ^f (25 mg en gång dagligen) | <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 dosjustering av sofosbuvir eller rilpivirin krävs när sofosbuvir och rilpivirin används samtidigt. |

| Läkemedel efter terapeutiskt område | Effekt på läkemedelnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi |
|--|---|---|
| ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE | | |
| Darunavir bostrat med ritonavir ^f (800/100 mg en gång dagligen) | <p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78, 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30) C_{min} (NA)</p> | Ingen dosjustering av sofosbuvir eller darunavir (ritonavirbostrat) krävs när sofosbuvir och darunavir används samtidigt. |
| ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: INTEGRASHÄMMARE | | |
| Raltegravir ^f (400 mg två gånger dagligen) | <p><i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99, 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08) C_{min} (NA)</p> | Ingen dosjustering av sofosbuvir eller raltegravir krävs när sofosbuvir och raltegravir används samtidigt. |

| Läkemedel efter terapeutiskt område | Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi |
|-------------------------------------|--|---|
| P-PILLER | | |
| Norgestimat/etinylöstradiol | <p><i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93, 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92, 1,20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98, 1,44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Etinylöstradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96, 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93, 1,25) C_{min} (NA)</p> | Ingen dosjustering av norgestimat eller etinylöstradiol krävs när sofosbuvir och norgestimat/etinylöstradiol används samtidigt. |

NA = ej tillgängligt/ej relevant

- Genomsnittlig kvot (90 % KI) för samtidigt administrerat läkemedels farmakokinetik med/utan sofosbuvir och genomsnittlig kvot för sofosbuvir och GS-331007 med/utan samtidigt administrerat läkemedel. Ingen effekt = 1,00
- Alla interaktionsstudier utfördes på friska frivilliga
- Jämförelse baserad på historisk kontroll
- Administrerat som Atripla
- Bioekvivalensgräns 80 %-125 %.
- Ekvivalensgräns 70 %-143 %.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/antikonception hos män och kvinnor

När Sovaldi används i kombination med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin måste oerhört stor försiktighet iaktas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och hos kvinnliga partners till manliga patienter. Signifikanta teratogena och/eller embryocida effekter har visats i alla djurarter som exponerats för ribavirin (se avsnitt 4.4). Fertila kvinnor eller deras manliga partners måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under en period efter det att behandlingen har avslutats i enlighet med rekommendationen i produktresumén för ribavirin. Se produktresumén för ribavirin för mer information.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av sofosbuvir i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Inga effekter på fosterutveckling har observerats i råttor eller kanin vid de högsta undersökta doserna. Det har dock inte varit möjligt att utförligt bestämma exponeringsmarginaler uppnådda för sofosbuvir i råttor jämfört med exponeringen för människa vid rekommenderad klinisk dos (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Sovaldi under graviditet.

Om ribavirin administreras samtidigt med sofosbuvir gäller dock kontraindikationerna beträffande användning av ribavirin under graviditet (se även produktresumén för ribavirin).

Amning

Det är okänt om sofosbuvir och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att metaboliter, utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Sovaldi ska därför inte användas under amning.

Fertilitet

Inga data om effekten av Sovaldi på människans fertilitet är tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sovaldi har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om att trötthet och störd uppmärksamhet, yrsel och dimsyn har rapporterats under behandling med sofosbuvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Under behandling med sofosbuvir i kombination med ribavirin, eller med peginterferon alfa och ribavirin, överensstämde de mest frekvent rapporterade biverkningarna med den förväntade säkerhetsprofilen för behandling med ribavirin och peginterferon alfa utan att de förväntade biverkningarna ökade i frekvens eller svårighetsgrad.

Bedömningen av biverkningar bygger på poolade data från fem kliniska fas 3-studier (både kontrollerade och okontrollerade).

Andelen försökspersoner som permanent avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 1,4 % för försökspersoner som fick placebo, 0,5 % för försökspersoner som fick sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor, 0 % för försökspersoner som fick sofosbuvir + ribavirin i 16 veckor, 11,1 % för försökspersoner som fick peginterferon alfa + ribavirin i 24 veckor och 2,4 % för försökspersoner som fick sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin i 12 veckor.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Sovaldi har främst studerats i kombination med ribavirin, med eller utan peginterferon alfa. I detta sammanhang har inga biverkningar som är specifika för sofosbuvir identifierats. De vanligaste biverkningarna som förekom hos försökspersoner som fick sofosbuvir och ribavirin eller sofosbuvir, ribavirin och peginterferon alfa var trötthet, huvudvärk, illamående och insomni.

Följande biverkningar har identifierats med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (tabell 4). Biverkningarna anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 4: Biverkningar identifierade med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller med peginterferon alfa och ribavirin

| Frekvens | SOF ^a + RBV ^b | SOF + PEG ^c + RBV |
|---|--|---|
| <i>Infektioner och infestationer:</i> | | |
| Vanliga | nasofaryngit | |
| <i>Blodet och lymfsystemet:</i> | | |
| Mycket vanliga | sänkt hemoglobin | anemi, neutropeni, minskat antal lymfocyter, minskat antal trombocyter |
| Vanliga | Anemi | |
| <i>Metabolism och nutrition:</i> | | |
| Mycket vanliga | | minskad aptit |
| Vanliga | | viktne dg ång |
| <i>Psykiska störningar:</i> | | |
| Mycket vanliga | Insomni | insomni |
| Vanliga | Depression | depression, ångest, agitation |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> | | |
| Mycket vanliga | Huvudvärk | yr sel , huvudvärk |
| Vanliga | störd uppmärksamhet | migrän, nedsatt minne, störd uppmärksamhet |
| <i>Ögon:</i> | | |
| Vanliga | | dim syn |
| <i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i> | | |
| Mycket vanliga | | dyspné, hosta |
| Vanliga | dyspné, ansträngningsdyspné, hosta | ansträngningsdyspné |
| <i>Magtarmkanalen:</i> | | |
| Mycket vanliga | illamående | diarré, illamående, kräkning |
| Vanliga | magbesvär, förstoppning, dyspepsi | förstoppning, muntorrhet, gastroesofageal reflux |
| <i>Lever och gallvägar:</i> | | |
| Mycket vanliga | förhöjd bilirubinhalt i blodet | förhöjd bilirubinhalt i blodet |
| <i>Hud och subkutan vävnad:</i> | | |
| Mycket vanliga | | hud ut slag, klåda |
| Vanliga | alopeci, torr hud, klåda | alopeci, torr hud |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i> | | |
| Mycket vanliga | | led v ärk, mus kel värk |
| Vanliga | led v ärk, ry gg värk, mus kel spasmer, mus kel värk | ry gg värk, mus kel spasmer |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i> | | |
| Mycket vanliga | trötthet, irritabilitet | frossa, trötthet, influensaliknande sjukdom, irritabilitet, smärta, feber |
| Vanliga | feber, asteni | brö st smärta, asteni |

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

Andra särskilda populationer

Samtidig infektion med hiv/HVC

Säkerhetsprofilen för sofosbuvir och ribavirin hos försökspersoner med samtidig HCV/hiv-infektion var likartad den som observerades hos försökspersoner med enbart HCV-infektion som behandlades med sofosbuvir och ribavirin i kliniska fas 3-studier (se avsnitt 5.1).

Patienter som väntar på levertransplantation

Säkerhetsprofilen för sofosbuvir och ribavirin hos försökspersoner med HCV-infektion före levertransplantation var likartad den som observerades hos försökspersoner som behandlades med sofosbuvir och ribavirin i kliniska fas 3-studier (se avsnitt 5.1).

Levertransplanterade patienter

Säkerhetsprofilen för sofosbuvir och ribavirin hos levertransplanterade patienter med kronisk hepatit C var likartad den som observerades hos försökspersoner som behandlades med sofosbuvir och ribavirin i kliniska fas 3-studier (se avsnitt 5.1). I studie 0126 var sänkta hemoglobinvärden under behandling mycket vanliga. 32,5 % (13/40 försökspersoner) upplevde en hemoglobinsänkning till < 10 g/dl, varav 1 hade en sänkning till <8,5 g/ dl. Åtta försökspersoner (20 %) fick epoetin och/eller en blodprodukt. Hos 5 försökspersoner (12,5 %) sattes behandlingen med studieläkemedel ut, ändrades eller avbröts på grund av biverkningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtarytmier

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när sofosbuvir används i kombination med annan DAA (inklusive daklatasvir, simeprevir och ledipasvir) vid samtidig användning av amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Den högsta dokumenterade dosen av sofosbuvir var en supratherapeutisk engångsdos sofosbuvir på 1 200 mg administrerad till 59 friska försökspersoner. I den studien sågs inga ogynnsamma effekter vid denna dosnivå och biverkningar förekom med likartad frekvens och svårighetsgrad som i behandlingsgrupperna med placebo respektive sofosbuvir 400 mg. Effekterna av högre doser är okänd.

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av Sovaldi. Om överdosering sker, måste patienten monitoreras för tecken på toxicitet. Behandling av överdosering av Sovaldi består av allmänna understödande åtgärder, däribland monitorering av vitala tecken liksom observation av patientens kliniska status. Hemodialys kan effektivt avlägsna (extraktionskvot 53 %) den huvudsakliga cirkulerande metaboliten GS-331007. En 4 timmars hemodialys avlägsnade 18 % av den administrerade dosen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: J05AX15

Verkningsmekanism

Sofosbuvir är en pan-genotypisk hämmare av hepatit C-virusets NS5B RNA-beroende RNA-polymeras, som är nödvändigt för virusreplikation. Sofosbuvir är en nukleotid prodrug som metaboliseras intracellulärt till det farmakologiskt aktiva uridinanalogtrifosfatet (GS-461203), som kan inkorporeras i HCV-RNA av NS5B-polymeras och verka som en kedjeterminator. I en biokemisk analys hämmade GS-461203 polymerasaktiviteten hos rekombinant NS5B från HCV av genotyp 1b, 2a, 3a och 4a med en hämmande koncentration på 50 % (IC₅₀) i intervallet 0,7 till 2,6 µM. GS-461203 (den aktiva metaboliten för sofosbuvir) hämmar inte humant DNA- och RNA-polymeras och inte heller mitokondriskt RNA-polymeras.

Antiviral aktivitet

I HCV-replikonanalyser låg värdena för effektiv koncentration (EC₅₀) av sofosbuvir mot fullängdsreplikoner från genotyp 1a, 1b, 2a, 3a och 4a på 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 respektive 0,04 µM och EC₅₀-värdena av sofosbuvir mot chimära NS5B-kodande 1b-replikoner från genotyp 2b, 5a eller 6a på 0,014 till 0,015 µM. Genomsnittligt ± SD EC₅₀ för sofosbuvir mot chimära NS5B-kodande replikoner från kliniska isolat var 0,068 ± 0,024 µM för genotyp 1a (n=67), 0,11 ± 0,029 µM för

genotyp 1b (n=29), $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ för genotyp 2 (n=15) och $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ för genotyp 3a (n=106). I dessa analyser var den virushämmande aktiviteten *in vitro* för sofosbuvir mot de mindre vanliga genotyperna 4, 5 och 6 likartad den som observerades för genotyp 1, 2 och 3.

Närvaro av 40 % humant serum hade ingen effekt på sofosbuvirs HCV-hämmande aktivitet.

Resistens

I cellodling

HCV-replikoner med minskad känslighet för sofosbuvir har selekterats i cellodling för flera genotyper, t.ex. 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a och 6a. Minskad känslighet för sofosbuvir var förenad med den primära NS5B-substitutionen S282T i samtliga undersökta replikongenotyper. Riktad mutagenes med S282T-substitutionen i replikoner av 8 genotyper gav 2- till 18-faldigt minskad känslighet för sofosbuvir och försämrade virusets replikationskapacitet med 89 % till 99 % jämfört med motsvarande vildtyp. I biokemiska analyser visade rekombinant NS5B-polymeras från genotyperna 1b, 2a, 3a och 4a som uttryckte S282T-substitutionen minskad känslighet för GS-461203 jämfört med respektive vildtyp.

I kliniska studier

I en poolad analys av 991 försökspersoner som fick sofosbuvir i fas 3-studier var 226 försökspersoner kvalificerade för resistensanalys på grund av virologisk svikt eller förtida avbrott av behandlingen med studieläkemedlet och HCV-RNA $> 1\ 000$ IE/ml. NS5B-sekvenser från tidpunkter efter baseline fanns för 225 av de 226 försökspersonerna, med djupsekvenseringsdata (analysgräns vid 1 %) från 221 av dessa försökspersoner. Hos ingen av dessa försökspersoner kunde den sofosbuvir-associerade resistenssubstitutionen S282T påvisas med djupsekvensering eller populationssekvensering. S282T-substitution i NS5B påvisades i en försöksperson som fick monoterapi med Sovaldi i en fas 2-studie. Denna försöksperson hade < 1 % HCV S282T vid baseline och utvecklade S282T (> 99 %) 4 veckor efter behandling vilket resulterade i en 13,5-faldig förändring av sofosbuvir EC₅₀ och försämrade virusets replikationskapacitet. S282T-substitutionen omvandlades till vildtyp under de följande 8 veckorna och kunde inte längre påvisas med djupsekvensering 12 veckor efter behandling.

Två NS5B-substitutioner, L159F och V321A, påvisades i recidivprover tagna efter behandling från flera försökspersoner med HCV-infektion av genotyp 3 i kliniska fas 3-studier. Ingen förändring avseende den fentotypiska känsligheten för sofosbuvir eller ribavirin för isolat från försökspersoner med dessa substitutioner påvisades. Dessutom påvisades S282R- och L320F-substitutioner med djupsekvensering under behandling hos en försöksperson som väntade på transplantation och som hade ett partiellt behandlingssvar. Den kliniska betydelsen för dessa fynd är inte känd.

Effekt av HCV-polymorfism vid baseline på behandlingsresultat

I fas 3-studier togs NS5B-sekvenser fram vid baseline för 1 292 försökspersoner med populationssekvensering, och S282T-substitutionen påvisades inte hos någon försöksperson med tillgänglig sekvens vid baseline. I en analys som utvärderade hur polymorfism vid baseline påverkade behandlingsresultatet observerades inget statistiskt signifikant samband mellan förekomst av någon HCV NS5B-variant vid baseline och behandlingsresultat.

Korsresistens

HCV-replikoner som uttryckte den sofosbuvir-associerade resistenssubstitutionen S282T var fullt känsliga mot andra klasser av HCV-läkemedel. Sofosbuvir bibehöll aktivitet mot NS5B-substitutionerna L159F och L320F associerade med resistens mot andra nukleosidhämmare. Sofosbuvir är fullt aktivt mot substitutioner associerade med resistens mot andra direktverkande virushämmare med olika verkningsmekanismer, såsom icke-nukleosida NS5B-hämmare, NS3-proteashämmare och NS5A-hämmare.

Klinisk effekt och säkerhet

Sofosbuvirs effekt utvärderades i fem fas 3-studier med totalt 1 568 försökspersoner med kronisk hepatit C av genotyp 1 till 6. En studie genomfördes på behandlingsnaiva försökspersoner med kronisk hepatit C av genotyp 1, 4, 5 eller 6 i kombination med peginterferon alfa 2a och ribavirin och de övriga fyra studierna utfördes på försökspersoner med kronisk hepatit C av genotyp 2 eller 3 i

kombination med ribavirin, varav en på behandlingsnaiva försökspersoner, en på försökspersoner som var intoleranta mot, olämpliga för eller ovilliga att ta interferon, en på försökspersoner som tidigare behandlats med en interferonbaserad regim och en på alla försökspersoner oavsett tidigare behandlingshistoria eller förmåga att få interferonbehandling. Försökspersonerna i dessa studier hade kompenserad leversjukdom, inklusive cirros. Sofosbuvir administrerades med en dos på 400 mg en gång dagligen. Ribavirindosen var 1 000-1 200 mg dagligen, baserad på kroppsvikt och administrerad i två doser och dosen av peginterferon alfa 2a, om tillämpligt, 180 µg per vecka. Behandlingstiden var fast i samtliga studier och baserades inte på försökspersonernas HCV-RNA-nivåer (ingen svarsrelaterad algoritm).

Plasmavärden för HCV-RNA mättes under de kliniska studierna med COBAS TaqMan HCV-testet (version 2.0) för användning med High Pure System. Analysen hade en nedre gräns för kvantifiering (LLOQ) på 25 IE/ml. Kvarstående virologiskt svar (*sustained virologic response*, SVR) var det primära effektmåttet för att bestämma utläkningsfrekvensen för HCV i samtliga studier, och definierades som under LLOQ vecka 12 efter behandlingens slut (SVR12).

Kliniska studier på försökspersoner med kronisk hepatit C av genotyp 1, 4, 5 och 6
Behandlingsnaiva försökspersoner – NEUTRINO (studie 110)

NEUTRINO var en öppen, enarmad studie som utvärderade 12 veckors behandling med sofosbuvir i kombination med peginterferon alfa 2a och ribavirin hos behandlingsnaiva försökspersoner med HCV-infektion av genotyp 1, 4, 5 eller 6.

Behandlade försökspersoner (n=327) hade en medianålder på 54 år (intervall: 19 till 70), 64 % av försökspersonerna var män, 79 % var kaukasier, 17 % var svarta, 14 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, genomsnittligt kroppsmasseindex var 29 kg/m² (intervall: 18 till 56 kg/m²), 78 % hade HCV-RNA vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 17 % hade cirros, 89 % hade HCV av genotyp 1 och 11 % hade HCV av genotyp 4, 5 eller 6. Tabell 5 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgruppen med sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 5: Svarsfrekvens i studien NEUTRINO

| | SOF+PEG+RBV 12 veckor (n=327) |
|---|--|
| Totalt SVR12 | 91 % (296/327) |
| Resultat för försökspersoner utan SVR12 | |
| Virologisk svikt under behandling | 0/327 |
| Recidiv ^a | 9 % (28/326) |
| Övrigt ^b | 1 % (3/327) |

a. Nämnare för recidiv är antalet försökspersoner med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

b. Övrigt inkluderar försökspersoner som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

Svarsfrekvenser för valda subgrupper visas i tabell 6.

Tabell 6: SVR12-frekvenser för valda subgrupper i NEUTRINO

| | SOF+PEG+RBV 12 veckor (n=327) |
|----------------------|--|
| Genotyp | |
| Genotyp 1 | 90 % (262/292) |
| Genotyp 4, 5 eller 6 | 97 % (34/35) |
| Cirros | |
| Nej | 93 % (253/273) |
| Ja | 80 % (43/54) |
| Etnicitet | |
| Svart | 87 % (47/54) |
| Icke-svart | 91 % (249/273) |

SVR12-frekvenserna var likartat höga hos försökspersoner med IL28B C/C-allel [94/95 (99 %)] och icke-C/C-allel (C/T eller T/T) [202/232 (87 %)] vid baseline.

27/28 patienter med HCV av genotyp 4 uppnådde SVR12. En försöksperson med HCV-infektion av genotyp 5 och samtliga 6 försökspersoner med genotyp 6 i denna studie uppnådde SVR12.

Kliniska studier på försökspersoner med kronisk hepatit C av genotyp 2 och 3

Behandlingsnaiva vuxna – FISSION (studie 1231)

FISSION var en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie som utvärderade 12 veckors behandling med sofosbuvir och ribavirin jämfört med 24 veckors behandling med peginterferon alfa 2a och ribavirin hos behandlingsnaiva försökspersoner med HCV-infektion av genotyp 2 eller 3. Ribavirindoserna som användes i grupperna som fick sofosbuvir + ribavirin och peginterferon alfa 2a + ribavirin var 1 000-1 200 mg/dag baserat på kroppsvikt respektive 800 mg/dag oavsett kroppsvikt. Försökspersonerna randomiserades i förhållandet 1:1 och stratifierades efter cirros (med *kontra* utan cirros), HCV-genotyp (2 *kontra* 3) och HCV-RNA-nivå vid baseline (< 6 log₁₀ IE/ml *kontra* ≥ 6 log₁₀ IE/ml). Försökspersoner med HCV av genotyp 2 eller 3 rekryterades i ungefär förhållandet 1:3.

Behandlade försökspersoner (n=499) hade en medianålder på 50 år (intervall: 19 till 77), 66 % av försökspersonerna var män, 87 % var kaukasier, 3 % var svarta, 14 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, genomsnittligt kroppsmasseindex var 28 kg/m² (intervall: 17 till 52 kg/m²), 57 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 20 % hade cirros, 72 % hade HCV av genotyp 3. Tabell 7 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin och peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 7: Svansfrekvens i studien FISSION

| | SOF+RBV 12 veckor (n=256)^a | PEG+RBV 24 veckor (n=243) |
|---|--|--|
| Totalt SVR12 | 67 % (171/256) | 67 % (162/243) |
| Genotyp 2 | 95 % (69/73) | 78 % (52/67) |
| Genotyp 3 | 56 % (102/183) | 63 % (110/176) |
| Resultat för försökspersoner utan SVR12 | | |
| Virologisk svikt under behandling | < 1 % (1/256) | 7 % (18/243) |
| Recidiv ^b | 30 % (76/252) | 21 % (46/217) |
| Övrigt ^c | 3 % (8/256) | 7 % (17/243) |

a. Effektanalysen omfattar 3 försökspersoner med rekombinant HCV-infektion av genotyp 2/1.

b. Nämnare för recidiv är antalet försökspersoner med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

c. Övrigt inkluderar försökspersoner som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

Skillnaden i totala SVR12-frekvenser mellan behandlingsgrupperna som fick sofosbuvir + ribavirin respektive peginterferon alfa + ribavirin var 0,3 % (95 % konfidensintervall: -7,5 % till 8,0 %) och studien uppfyllde det fördefinierade non-inferiority-kriteriet.

Svansfrekvenser för försökspersoner med cirros vid baseline visas i tabell 8 efter HCV-genotyp.

Tabell 8: SVR12-frekvenser efter cirros och genotyp i studien FISSION

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

a. Effektanalysen omfattar 3 försökspersoner med rekombinant HCV-infektion av genotyp 2/1.

Interferonintoleranta, olämpliga eller ovilliga vuxna – POSITRON (studie 107)

POSITRON var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade 12 veckors behandling med sofosbuvir och ribavirin (n=207) jämfört med placebo (n=71) på försökspersoner som var intoleranta mot, olämpliga för eller ovilliga att ta interferon. Försökspersonerna randomiserades i förhållandet 3:1 och stratifierades efter cirros (med *kontra* utan).

Behandlade försökspersoner (n=278) hade en medianålder på 54 år (intervall: 21 till 75), 54 % av försökspersonerna var män, 91 % var kaukasier, 5 % var svarta, 11 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, genomsnittligt kroppsmasseindex var 28 kg/m² (intervall: 18 till 53 kg/m²), 70 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 16 % hade cirros, 49 % hade HCV av genotyp 3. Andelen försökspersoner som var intoleranta mot, olämpliga för eller ovilliga att ta interferon var 9 %, 44 % respektive 47 %. De flesta försökspersonerna hade inte behandlats för HCV tidigare (81,3 %). Tabell 9 visar svansfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin och placebo.

Tabell 9: Svansfrekvenser i studien POSITRON

| | SOF+RBV 12 veckor (n=207) | Placebo 12 veckor (n=71) |
|---|--|---|
| Totalt SVR12 | 78 % (161/207) | 0/71 |
| Genotyp 2 | 93 % (101/109) | 0/34 |
| Genotyp 3 | 61 % (60/98) | 0/37 |
| Resultat för försökspersoner utan SVR12 | | |
| Virologisk svikt under behandling | 0/207 | 97 % (69/71) |
| Recidiv ^a | 20 % (42/205) | 0/0 |
| Övrigt ^b | 2 % (4/207) | 3 % (2/71) |

a. Nämnare för recidiv är antalet försökspersoner med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

b. Övrigt inkluderar försökspersoner som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

SVR12-frekvensen i gruppen som fick sofosbuvir + ribavirin var statistiskt signifikant jämfört med placebo ($p < 0,001$).

Tabell 10 visar subgruppsanalysen efter genotyp för cirros och interferonklassificering.

Tabell 10: SVR12-frekvenser för valda subgrupper efter genotyp i POSITRON

| | SOF+RBV 12 veckor | |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | Genotyp 2 (n=109) | Genotyp 3 (n=98) |
| Cirros | | |
| Nej | 92 % (85/92) | 68 % (57/84) |
| Ja | 94 % (16/17) | 21 % (3/14) |
| Interferonklassificering | | |
| Olämplig | 88 % (36/41) | 70 % (33/47) |
| Intolerant | 100 % (9/9) | 50 % (4/8) |
| Ovillig | 95 % (56/59) | 53 % (23/43) |

Tidigare behandlade vuxna – FUSION (studie 108)

FUSION var en randomiserad, dubbelblind studie som utvärderade 12 eller 16 veckors behandling med sofosbuvir och ribavirin hos försökspersoner som inte uppnådde SVR med tidigare interferonbaserad behandling (recidiv eller uteblivet svar). Försökspersonerna randomiserades i förhållandet 1:1 och stratifierades efter cirros (med *kontra* utan) och HCV-genotyp (2 *kontra* 3).

Behandlade försökspersoner (n=201) hade en medianålder på 56 år (intervall: 24 till 70), 70 % av försökspersonerna var män, 87 % var kaukasier, 3 % var svarta, 9 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, genomsnittligt kroppsmasseindex var 29 kg/m² (intervall: 19 till 44 kg/m²), 73 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 34 % hade cirros, 63 % hade HCV av genotyp 3, 75 % hade recidiverat tidigare. Tabell 11 visar svansfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor och 16 veckor.

Tabell 11: Svansfrekvens i studien FUSION

| | SOF+RBV 12 veckor (n=103)^a | SOF+RBV 16 veckor (n=98)^a |
|---|--|---|
| Totalt SVR12 | 50 % (51/103) | 71 % (70/98) |
| Genotyp 2 | 82 % (32/39) | 89 % (31/35) |
| Genotyp 3 | 30 % (19/64) | 62 % (39/63) |
| Resultat för försökspersoner utan SVR12 | | |
| Virologisk svikt under behandling | 0/103 | 0/98 |
| Recidiv ^b | 48 % (49/103) | 29 % (28/98) |
| Övrigt ^c | 3 % (3/103) | 0/98 |

a. Effektanalysen omfattar 6 försökspersoner med rekombinant HCV-infektion av genotyp 2/1.

b. Nämnare för recidiv är antalet försökspersoner med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

c. Övrigt inkluderar försökspersoner som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

Tabell 12 visar subgruppsanalysen efter genotyp för cirros och svar på tidigare HCV-behandling.

Tabell 12: SVR12-frekvenser för valda subgrupper efter genotyp i studien FUSION

| | Genotyp 2 | | Genotyp 3 | |
|---------------------------------|---|---|---|---|
| | SOF+RBV 12 veckor (n=39) | SOF+RBV 16 veckor (n=35) | SOF+RBV 12 veckor (n=64) | SOF+RBV 16 veckor (n=63) |
| Cirros | | | | |
| Nej | 90 % (26/29) | 92 % (24/26) | 37 % (14/38) | 63 % (25/40) |
| Ja | 60 % (6/10) | 78 % (7/9) | 19 % (5/26) | 61 % (14/23) |
| Svar på tidigare HCV-behandling | | | | |
| Recidiv | 86 % (25/29) | 89 % (24/27) | 31 % (15/49) | 65 % (30/46) |
| Uteblivet svar | 70 % (7/10) | 88 % (7/8) | 27 % (4/15) | 53 % (9/17) |

Behandlingsnaiva och tidigare behandlade vuxna – VALENCE (studie 133)

VALENCE är en fas 3-studie som utvärderade sofosbuvir i kombination med ribavirin baserat på kroppsvikt för behandling av HCV-infektion av genotyp 2 eller 3 i behandlingsnaiva försökspersoner eller försökspersoner som inte uppnådde SVR med tidigare interferonbaserad behandling, inklusive försökspersoner med kompenserad cirros. Studien var utformad som en direkt jämförelse av sofosbuvir plus ribavirin med placebo i 12 veckor. Baserat på data som trädde fram avblindades dock studien och alla försökspersoner med HCV av genotyp 2 fortsatte att få sofosbuvir och ribavirin i 12 veckor medan behandling av patienter med HCV av genotyp 3 förlängdes till 24 veckor. Elva försökspersoner med HCV av genotyp 3 hade redan avslutat behandling med sofosbuvir och ribavirin i 12 veckor vid tiden för ändringen.

Behandlade försökspersoner (n=419) hade en medianålder på 51 år (intervall: 19 till 74), 60 % av försökspersonerna var män, median för kroppsmasseindex var 25 kg/m² (intervall: 17 till 44 kg/m²), genomsnittlig HCV-RNA-nivå vid baseline var 6,4 log₁₀ IE/ml, 21 % hade cirros, 78 % hade HCV av genotyp 3, 65 % hade recidiverat tidigare. Tabell 13 visar svansfrekvenserna för behandlingsgrupperna sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor och 24 veckor.

Försökspersoner som fick placebo är inte inkluderade i tabellerna eftersom inga uppnådde SVR12.

Tabell 13: Svarsfrekvenser i studien VALENCE

| | Genotyp 2 SOF+RBV 12 veckor (n=73) | Genotyp 3 SOF+RBV 12 veckor (n=11) | Genotyp 3 SOF+RBV 24 veckor (n=250) |
|---|---|---|--|
| Totalt SVR12 | 93 % (68/73) | 27 % (3/11) | 84 % (210/250) |
| Resultat för försökspersoner utan SVR12 | | | |
| Virologisk svikt under behandling | 0 % (0/73) | 0 % (0/11) | 0,4 % (1/250) |
| Recidiv ^a | 7 % (5/73) | 55 % (6/11) | 14 % (34/249) |
| Övrigt ^b | 0 % (0/73) | 18 % (2/11) | 2 % (5/250) |

a. Nämnare för recidiv är antalet försökspersoner med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

b. Övrigt inkluderar försökspersoner som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

Tabell 14 visar subgruppsanalysen efter genotyp för cirros och exponering för tidigare HCV-behandling.

Tabell 14: SVR12-frekvenser för valda subgrupper efter genotyp i studien VALENCE

| | Genotyp 2 SOF+RBV 12 veckor (n=73) | Genotyp 3 SOF+RBV 24 veckor (n=250) |
|--------------------|---|--|
| Behandlingsnaiva | 97 % (31/32) | 93 % (98/105) |
| Icke-cirrotiska | 97 % (29/30) | 93 % (86/92) |
| Cirrotiska | 100 % (2/2) | 92 % (12/13) |
| Behandlingserfarna | 90 % (37/41) | 77 % (112/145) |
| Icke-cirrotiska | 91 % (30/33) | 85 % (85/100) |
| Cirrotiska | 88 % (7/8) | 60 % (27/45) |

Konkordans mellan SVR12 veckor respektive 24 veckor efter behandling

Konkordansen mellan SVR12 respektive 24 veckor efter behandling med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller ribavirin och pegylerat interferon visar ett positivt prediktivt värde på 99 % och ett negativt prediktivt värde på 99 %.

Klinisk effekt och säkerhet i särskilda populationer

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion – PHOTON-1 (studie 123)

Sofosbuvir studerades i en öppen klinisk studie som utvärderade säkerhet och effekt för 12 eller 24 veckors behandling med sofosbuvir och ribavirin hos försökspersoner med kronisk hepatit C av genotyp 1, 2 eller 3 och samtidig hiv-1-infektion. Försökspersoner med genotyp 2 och 3 var antingen behandlingsnaiva eller behandlingserfarna, medan försökspersoner med genotyp 1 var naiva för tidigare behandling. Behandlingstiden var 12 veckor hos behandlingsnaiva försökspersoner med HCV-infektion av genotyp 2 eller 3 och 24 veckor hos behandlingserfarna försökspersoner med HCV-infektion av genotyp 3 samt försökspersoner med HCV-infektion av genotyp 1. Försökspersonerna fick 400 mg sofosbuvir och viktbaserat ribavirin (1 000 mg för försökspersoner som vägde < 75 kg eller 1 200 mg för försökspersoner som vägde ≥ 75 kg). Försökspersonerna stod antingen inte på antiretroviral behandling och hade ett CD4+-celltal > 500 celler/mm³ eller hade virologiskt undertryckt hiv-1 med ett CD4+-celltal > 200 celler/mm³. 95 % av patienterna fick antiretroviral behandling vid tiden för inskrivning i studien. Preliminära SVR12-data är tillgängliga för 210 försökspersoner.

Tabell 15 presenterar svarsfrekvenser efter genotyp och exponering för tidigare HCV-behandling.

Tabell 15: Svarsfrekvenser i studien PHOTON-1

| | Genotyp 2/3 Behandlingsnaiva SOF+RBV 12 veckor (n=68) | Genotyp 2/3 Behandlingserfarna SOF+RBV 24 veckor (n=28) | Genotyp 1 Behandlingsnaiva SOF+RBV 24 veckor (n=114) |
|---|--|--|---|
| Totalt SVR12 | 75 % (51/68) | 93 % (26/28) | 76 % (87/114) |
| Resultat för försökspersoner utan SVR12 | | | |
| Virologisk svikt under behandling | 1 % (1/68) | 0/28 | 1 % (1/114) |
| Recidiv ^a | 18 % (12/67) | 7 % (2/28) | 22 % (25/113) |
| Övrigt ^b | 6 % (4/68) | 0/28 | 1 % (1/114) |

a. Nämnare för recidiv är antalet försökspersoner med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

b. Övrigt inkluderar försökspersoner som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

Tabell 16 visar subgruppsanalysen efter genotyp för cirros.

Tabell 16: SVR12-frekvenser för valda subgrupper efter genotyp i studien PHOTON-1

| | HCV av genotyp 2 | | HCV av genotyp 3 | |
|--------------|--|--|--|--|
| | SOF+RBV 12 veckor BN (n=26) | SOF+RBV 24 veckor BE (n=15) | SOF+RBV 12 veckor BN (n=42) | SOF+RBV 24 veckor BE (n=13) |
| Totalt | 88 % (23/26) | 93 % (14/15) | 67 % (28/42) | 92 % (12/13) |
| Ingen cirros | 88 % (22/25) | 92 % (12/13) | 67 % (24/36) | 100 % (8/8) |
| Cirros | 100 % (1/1) | 100 % (2/2) | 67 % (4/6) | 80 % (4/5) |

BN = behandlingsnaiva; BE = behandlingserfarna.

Patienter som väntar på levertransplantation – studie 2025

Sofosbuvir studerades före levertransplantation hos HCV-infekterade försökspersoner i en öppen klinisk studie som utvärderade säkerhet och effekt för sofosbuvir och ribavirin administrerat före transplantation för att förebygga återinfektion med HCV efter transplantation. Det primära effektmåttet var virologiskt svar efter transplantationen (pTVR, HCV-RNA < LLOQ 12 veckor efter transplantation). HCV-infekterade försökspersoner, oavsett genotyp, med hepatocellulärt karcinom (HCC) som uppfyllde MILAN-kriterierna fick 400 mg sofosbuvir och 1 000-1 200 mg ribavirin dagligen i maximalt 24 veckor, senare ändrat till 48 veckor, eller fram till levertransplantation beroende på vad som inträffade först. En interimanalys utfördes på 61 försökspersoner som fick sofosbuvir och ribavirin; flertalet försökspersoner hade HCV av genotyp 1,44 var CPT av klass A och 17 försökspersoner var CPT av klass B. Av dessa 61 försökspersoner genomgick 44 försökspersoner levertransplantation efter upp till 48 veckors behandling med sofosbuvir och ribavirin; 41 hade HCV-RNA < LLOQ vid tidpunkten för transplantationen. De virologiska svarsfrekvenserna för de första 41 försökspersonerna som transplanterades visas i tabell 17. Varaktigheten av viral suppression före transplantation var den mest prediktiva faktorn för pTVR hos de som var HCV-RNA < LLOQ vid tidpunkten för transplantationen.

Tabell 17: Virologiskt svar efter transplantation hos försökspersoner med HCV-RNA < LLOQ vid tidpunkten för levertransplantation

| | Vecka 12 efter transplantation (pTVR)^b |
|--|--|
| Virologiskt svar hos utvärderbara försökspersoner ^a | 23/37 (62 %) |

a. Utvärderbara försökspersoner definieras som de som hade uppnått den specificerade tidpunkten då interimanalysen gjordes.

b. pTVR: virologiskt svar efter transplantation (< LLOQ 12 veckor efter ingreppet).

Hos patienter vars behandling sattes ut vid 24 veckor enligt protokoll, var recidivfrekvensen 11/15.

Levertransplanterade patienter – studie 0126

Sofosbuvir studerades i en öppen klinisk studie som utvärderade säkerhet och effekt av 24 veckors behandling med sofosbuvir och ribavirin hos levertransplanterade patienter med kronisk hepatit C. Lämpliga försökspersoner var ≥ 18 år och hade genomgått levertransplantation 6 till 150 månader före screening. Försökspersonerna hade HCV-RNA $\geq 10^4$ IE/ml vid screening och dokumenterad evidens för kronisk HCV-infektion före transplantation. Startdosen ribavirin var 400 mg dagligen givet som en uppdelad dos. Om försökspersonerna bibehöll hemoglobinnivåer ≥ 12 g/dl ökades ribavirindosen vid vecka 2, 4 och upp till var 4:e vecka tills lämplig dos baserad på kroppsvikt uppnåddes (1 000 mg dagligen hos försökspersoner < 75 kg, 1 200 mg dagligen hos försökspersoner ≥ 75 kg). Mediandosen för ribavirin var 600 mg-800 mg dagligen vid vecka 4-24.

Fyrtio försökspersoner (33 med HCV-infektion av genotyp 1, 6 med HCV-infektion av genotyp 3 och 1 med HCV-infektion av genotyp 4) inkluderades, 35 av dessa hade tidigare sviktat på interferonbaserad behandling och 16 hade cirros. 28 av 40 (70 %) försökspersoner uppnådde SVR12: 22/33 (73 %) med HCV-infektion av genotyp 1, 6/6 (100 %) med HCV-infektion av genotyp 3 och 0/1 (0 %) med HCV-infektion av genotyp 4. Alla försökspersoner som uppnådde SVR12 uppnådde SVR24 och SVR48.

Översikt över resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier

Följande tabeller (tabell 18 till tabell 21) presenterar data från fas 2- och fas 3-studier med relevans för dosering för att hjälpa läkare att fastställa den bästa regimen för enskilda patienter.

Tabell 18: Resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier av HCV-infektion av genotyp 1

| Patientpopulation (Studienummer/-namn) | Behandlingsregim/-tid | Subgrupp | SVR12-frekvens % (n/N) |
|---|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Behandlingsnaiva ^a (NEUTRINO) | SOF+PEG+RBV 12 veckor | Totalt | 90 % (262/292) |
| | | Genotyp 1a | 92 % (206/225) |
| | | Genotyp 1b | 83 % (55/66) |
| | | Ingen cirros | 93 % (253/273) |
| | | Cirros | 80 % (43/54) |
| Behandlingsnaiva samtidigt infekterade med hiv (PHOTON-1) | SOF+RBV 24 veckor | Totalt | 76 % (87/114) |
| | | Genotyp 1a | 82 % (74/90) |
| | | Genotyp 1b | 54 % (13/24) |
| | | Ingen cirros | 77 % (84/109) |
| | | Cirros | 60 % (3/5) |
| Behandlingsnaiva (QUANTUM ^b och 11-1-0258 ^b) | SOF+RBV 24 veckor | Totalt ^c | 65 % (104/159) |
| | | Genotyp 1a ^c | 69 % (84/121) |
| | | Genotyp 1b ^c | 53 % (20/38) |
| | | Ingen cirros ^c | 68 % (100/148) |
| | | Cirros ^c | 36 % (4/11) |

n = antal försökspersoner med SVR12-svar; N = totalt antal försökspersoner per grupp.

a. För tidigare behandlade patienter med HCV-infektion av genotyp 1 finns inga data med kombinationen sofosbuvir, peginterferon alfa och ribavirin. Behandling av dessa patienter och potentiell förlängning av behandlingstiden med sofosbuvir, peginterferon alfa och ribavirin efter 12 veckor och upp till 24 veckor ska övervägas, särskilt för de subgrupper som har en eller flera faktorer historiskt förknippade med lägre svarsfrekvenser mot interferonbaserad behandling (tidigare uteblivet svar på behandling med peginterferon alfa och ribavirin, avancerad fibros/cirros, höga viruskoncentrationer vid baseline, svart etnicitet, IL28B icke-CC-genotyp).

b. Detta är explorativa fas 2-studier. Resultaten ska tolkas med försiktighet eftersom antalet försökspersoner är litet och SVR-frekvenserna kan ha påverkats av patienturvalet.

c. Sammanfattade data från båda studier.

Tabell 19: Resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier av HCV-infektion av genotyp 2

| Patientpopulation (Studienummer/-namn) | Behandlingsregim/-tid | Subgrupp | SVR12-frekvens % (n/N) |
|---|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Behandlingsnaiva (FISSION) | SOF+RBV 12 veckor | Totalt | 95 % (69/73) |
| | | Ingen cirros | 97 % (59/61) |
| | | Cirros | 83 % (10/12) |
| Interferonintoleranta, olämpliga eller ovilliga (POSITRON) | SOF+RBV 12 veckor | Totalt | 93 % (101/109) |
| | | Ingen cirros | 92 % (85/92) |
| | | Cirros | 94 % (16/17) |
| Behandlingserfarna (FUSION) | SOF+RBV 12 veckor | Totalt | 82 % (32/39) |
| | | Ingen cirros | 90 % (26/29) |
| | | Cirros | 60 % (6/10) |
| Behandlingsnaiva (VALENCE) | SOF+RBV 12 veckor | Totalt | 97 % (31/32) |
| | | Ingen cirros | 97 % (29/30) |
| | | Cirros | 100 % (2/2) |
| Behandlingserfarna (VALENCE) | SOF+RBV 12 veckor | Totalt | 90 % (37/41) |
| | | Ingen cirros | 91 % (30/33) |
| | | Cirros | 88 % (7/8) |
| Behandlingserfarna (FUSION) | SOF+RBV 16 veckor | Totalt | 89 % (31/35) |
| | | Ingen cirros | 92 % (24/26) |
| | | Cirros | 78 % (7/9) |
| Behandlingsnaiva samtidigt infekterade med hiv (PHOTON-1) | SOF+RBV 12 veckor | Totalt | 88 % (23/26) |
| | | Ingen cirros | 88 % (22/25) |
| | | Cirros | 100 % (1/1) |
| Behandlingserfarna samtidigt infekterade med hiv (PHOTON-1) | SOF+RBV 24 veckor | Totalt ^a | 93 % (14/15) |
| | | Ingen cirros ^a | 92 % (12/13) |
| | | Cirros ^a | 100 % (2/2) |
| Behandlingsnaiva (ELECTRON ^b och PROTON ^b) | SOF+PEG+RBV 12 veckor | Totalt ^c | 96 % (25/26) |
| Behandlingserfarna (LONESTAR-2 ^b) | SOF+PEG+RBV 12 veckor | Totalt | 96 % (22/23) |
| | | Ingen cirros | 100 % (9/9) |
| | | Cirros | 93 % (13/14) |

n = antal försökspersoner med SVR12-svar; N = totalt antal försökspersoner per grupp.

a. Dessa data är preliminära.

b. Detta är explorativa fas 2-studier. Resultaten ska tolkas med försiktighet eftersom antalet försökspersoner är litet och SVR-frekvenserna kan ha påverkats av patienturvalet. I studien ELECTRON (N=11) var behandlingstiden för peginterferon alfa 4-12 veckor i kombination med sofosbuvir + ribavirin.

c. Samtliga patienter var icke-cirrotiska i dessa två studier.

Tabell 20: Resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier av HCV-infektion av genotyp 3

| Patientpopulation (Studienummer/-namn) | Behandlingsregim/-tid | Subgrupp | SVR12-frekvens % (n/N) |
|---|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Behandlingsnaiva (FISSION) | SOF+RBV 12 veckor | Totalt | 56 % (102/183) |
| | | Ingen cirros | 61 % (89/145) |
| | | Cirros | 34 % (13/38) |
| Interferonintoleranta, olämpliga eller ovilliga (POSITRON) | SOF+RBV 12 veckor | Totalt | 61 % (60/98) |
| | | Ingen cirros | 68 % (57/84) |
| | | Cirros | 21 % (3/14) |
| Behandlingserfarna (FUSION) | SOF+RBV 12 veckor | Totalt | 30 % (19/64) |
| | | Ingen cirros | 37 % (14/38) |
| | | Cirros | 19 % (5/26) |
| Behandlingserfarna (FUSION) | SOF+RBV 16 veckor | Totalt | 62 % (39/63) |
| | | Ingen cirros | 63 % (25/40) |
| | | Cirros | 61 % (14/23) |
| Behandlingsnaiva (VALENCE) | SOF+RBV 24 veckor | Totalt | 93 % (98/105) |
| | | Ingen cirros | 94 % (86/92) |
| | | Cirros | 92 % (12/13) |
| Behandlingserfarna (VALENCE) | SOF+RBV 24 veckor | Totalt | 77 % (112/145) |
| | | Ingen cirros | 85 % (85/100) |
| | | Cirros | 60 % (27/45) |
| Behandlingsnaiva samtidigt infekterade med hiv (PHOTON-1) | SOF+RBV 12 veckor | Totalt | 67 % (28/42) |
| | | Ingen cirros | 67 % (24/36) |
| | | Cirros | 67 % (4/6) |
| Behandlingserfarna samtidigt infekterade med hiv (PHOTON-1) | SOF+RBV 24 veckor | Totalt ^a | 92 % (12/13) |
| | | Ingen cirros ^a | 100 % (8/8) |
| | | Cirros ^a | 80 % (4/5) |
| Behandlingsnaiva (ELECTRON ^b och PROTON ^b) | SOF+PEG+RBV 12 veckor | Totalt ^c | 97 % (38/39) |
| | | | |
| Behandlingserfarna (LONESTAR-2 ^b) | SOF+PEG+RBV 12 veckor | Totalt | 83 % (20/24) |
| | | Ingen cirros | 83 % (10/12) |
| | | Cirros | 83 % (10/12) |

n = antal försökspersoner med SVR12-svar; N = totalt antal försökspersoner per grupp.

a. Dessa data är preliminära.

b. Detta är explorativa fas 2-studier. Resultaten ska tolkas med försiktighet eftersom antalet försökspersoner är litet och SVR-frekvenserna kan ha påverkats av patienturvalet. I studien ELECTRON (N=11) var behandlingstiden för peginterferon alfa 4-12 veckor i kombination med sofosbuvir + ribavirin.

c. Samtliga patienter var icke-cirrotiska i dessa två studier.

Tabell 21: Resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier av HCV-infektion av genotyp 4, 5 och 6

| Patientpopulation (Studienummer/-namn) | Behandlingsregim/-tid | Subgrupp | SVR12-frekvens % (n/N) |
|---|-----------------------|--------------|---------------------------|
| Behandlingsnaiva (NEUTRINO) | SOF+PEG+RBV 12 veckor | Totalt | 97 % (34/35) |
| | | Ingen cirros | 100 % (33/33) |
| | | Cirros | 50 % (1/2) |

n = antal försökspersoner med SVR12-svar; N = totalt antal försökspersoner per grupp.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för sofosbuvir för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk hepatit C (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Sofosbuvir är en nukleotid prodrug som genomgår omfattande metabolism. Den aktiva metaboliten bildas i hepatocyter och observeras inte i plasma. Den huvudsakliga (> 90 %) metaboliten, GS-331007, är inaktiv. Den bildas via händelser som sker efter och parallellt med bildandet av den aktiva metaboliten.

Absorption

De farmakokinetiska egenskaperna för sofosbuvir och den huvudsakliga cirkulerande metaboliten GS-331007 har utvärderats hos friska vuxna försökspersoner och hos försökspersoner med kronisk hepatit C. Efter peroral administrering absorberades sofosbuvir snabbt och maximal plasmakoncentration observerades cirka 0,5-2 timmar efter dosering, oavsett dosnivå. Maximal plasmakoncentration av GS-331007 observerades mellan 2 och 4 timmar efter dosering. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av försökspersoner med HCV-infektion av genotyp 1 till 6 (n=986) var AUC₀₋₂₄ vid steady state för sofosbuvir och GS-331007 1 010 ng•tim/ml respektive 7 200 ng•tim/ml. I förhållande till friska försökspersoner (n=284) var AUC₀₋₂₄ för sofosbuvir och GS-331007 57 % högre respektive 39 % lägre hos HCV-infekterade försökspersoner.

Effekt av föda

Vid administrering av en engångsdos sofosbuvir med en standardiserad fettrik måltid absorberades sofosbuvir långsammare än under fasteförhållanden. Omfattningen av sofosbuvirs absorption ökade cirka 1,8-faldigt, med liten effekt på maximal koncentration. Exponering för GS-331007 förändrades inte vid en fettrik måltid.

Distribution

Sofosbuvir är inte ett substrat för hepatiska upptagstransportörer, organisk anjontransportörpolypeptid (OATP) 1B1 eller 1B3, eller organisk katjontransportör (OCT) 1. Även om GS-331007 genomgår tubulär sekretion är det inte ett substrat för renala transportörer inklusive organisk anjontransportör (OAT) 1 eller 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP eller MATE1. Sofosbuvir och GS-331007 är inte hämmare av läkemedelstransportproteinerna P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1. GS-331007 är inte en hämmare av OAT1, OCT2 eller MATE1.

Sofosbuvir binds till cirka 85 % till humana plasmaproteiner (*ex vivo*-data) och bindningen är oberoende av läkemedelskoncentrationen över intervallet 1 µg/ml till 20 µg/ml. Proteinbindningen av GS-331007 var minimal i human plasma. Efter en engångsdos på 400 mg av [¹⁴C]-sofosbuvir till friska försökspersoner var blod:plasma-kvoten för ¹⁴C-radioaktivitet cirka 0,7.

Metabolism

Sofosbuvir metaboliseras i omfattande grad i levern och bildar det farmakologiskt aktiva nukleosidanalogsfosfatet GS-461203. Den metabola aktiveringsvägen omfattar sekventiell hydrolys av karboxylesterdelen katalyserad av humant cathepsin A (CatA) eller karboxylesteras 1 (CES1) och fosforamidatklivning av histidin-triad-nukleotidbindande protein 1 (HINT1) följt av fosforylering via biosyntesvägen för pyrimidinnukleotider. Defosforylering leder till bildandet av nukleosidmetaboliten GS-331007 som inte kan refosfolyseras effektivt och som saknar aktivitet mot HCV *in vitro*. Sofosbuvir och GS-331007 är inte substrat för eller hämmare av enzymerna UGT1A1 eller CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6.

Efter en peroral engångsdos på 400 mg av [¹⁴C]-sofosbuvir stod sofosbuvir och GS-331007 för cirka 4 % respektive > 90 % av den systemiska exponeringen av läkemedelsrelaterat material (summan av molekylviktsjusterat AUC för sofosbuvir och dess metaboliter).

Eliminering

Efter en engångsdos på 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir var den genomsnittliga totala återvinningen större än 92 %, varav cirka 80 % återvanns i urin, 14 % i feces och 2,5 % i utandningsluft. Merparten av den del av sofosbuvirdosen som återvanns i urin förelåg som GS-331007 (78 %) medan 3,5 % återvanns som sofosbuvir. Dessa data visar att renalt clearance är den huvudsakliga elimineringsvägen för GS-331007 och en stor del utsöndras aktivt. Medianvärdet för terminal halveringstid för sofosbuvir och GS-331007 var 0,4 respektive 27 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Doslinjäriteten för sofosbuvir och dess huvudmetabolit, GS-331007 utvärderades hos fastande friska försökspersoner. AUC för sofosbuvir och GS-331007 är i det närmaste dosproportionella över dosintervallet 200 mg till 400 mg.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Kön och etnicitet

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader kopplade till kön eller etnicitet har identifierats för sofosbuvir och GS-331007.

Äldre

Populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade försökspersoner visade att ålder inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för sofosbuvir och GS-331007 inom det analyserade åldersintervallet (19 till 75 år). Kliniska studier av sofosbuvir omfattade 65 försökspersoner i åldern 65 år och äldre. Svansfrekvenserna som observerades för försökspersoner över 65 år var likartade dem för yngre försökspersoner i samtliga behandlingsgrupper.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades hos HCV-negativa försökspersoner med lätt (eGFR \geq 50 och $<$ 80 ml/min/1,73 m²), måttligt (eGFR \geq 30 och $<$ 50 ml/min/1,73 m²), gravt nedsatt njurfunktion (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) och försökspersoner med hemodialyskrävande ESRD efter en engångsdos på 400 mg sofosbuvir. I förhållande till försökspersoner med normal njurfunktion (eGFR $>$ 80 ml/min/1,73 m²) var AUC_{0-inf} för sofosbuvir 61 %, 107 % respektive 171 % högre vid lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, medan AUC_{0-inf} för GS-331007 var 55 %, 88 % respektive 451 % högre. Hos försökspersoner med ESRD var AUC_{0-inf} för sofosbuvir, i förhållande till försökspersoner med normal njurfunktion, 28 % högre när sofosbuvir doserades 1 timme före hemodialys jämfört med 60 % högre när sofosbuvir doserades 1 timme efter hemodialys. AUC_{0-inf} för GS-331007 hos försökspersoner med ESRD kunde inte fastställas med säkerhet. Data pekar dock på minst 10- respektive 20-faldigt högre exponering av GS-331007 hos försökspersoner med ESRD jämfört med normala försökspersoner när Sovaldi administrerades 1 timme före respektive 1 timme efter hemodialys.

Hemodialys kan effektivt avlägsna (extraktionskvot 53 %) den huvudsakliga cirkulerande metaboliten GS-331007. En 4 timmars hemodialys avlägsnade cirka 18 % av den administrerade dosen. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerheten för Sovaldi har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller ESRD (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades efter 7 dagars dosering av 400 mg sofosbuvir hos HCV-infekterade försökspersoner med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). I förhållande till försökspersoner med normal leverfunktion var AUC₀₋₂₄ för sofosbuvir 126 % och 143 % högre vid måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion medan AUC₀₋₂₄ för GS-331007 var 18 % respektive 9 % högre. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade försökspersoner visade att cirros inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för sofosbuvir och GS-331007. Ingen dosjustering av sofosbuvir rekommenderas för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Farmakokinetiken för sofosbuvir och GS-331007 hos pediatrika försökspersoner har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Effekt, vad beträffar snabbt virologiskt svar, har visats korrelera med exponering för både sofosbuvir och GS-331007. Däremot har ingen ingendera konstaterats vara en generell surrogatmarkör för effekt (SVR12) vid den terapeutiska 400 mg-dosen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepad dosering till råttor och hund orsakade höga doser av 1:1 diastereomisk blandning biverkningar i lever (hund), hjärta (råttor) och magtarmkanalen (hund). Exponering för sofosbuvir hos gnagare kunde inte påvisas, sannolikt på grund av hög esterasaktivitet. Exponering för den främsta metaboliten GS-331007 vid en dos som orsakar biverkningar var dock 29 gånger (råttor) respektive 123 gånger (hund) högre än den kliniska exponeringen på 400 mg sofosbuvir. Inga lever- eller hjärtfynd observerades i studier avseende kronisk toxicitet vid exponeringar 9 gånger (råttor) och 27 gånger (hund) högre än klinisk exponering.

Sofosbuvir var inte gentoxiskt i ett batteri av *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, däribland bakteriell mutagenicitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och musmikrokärnanalyser *in vivo*.

Studier avseende karcinogenicitet i mus och råttor visade inte någon karcinogen potential hos sofosbuvir givet i doser upp till 600 mg/kg/dag i mus och 750 mg/kg/dag i råttor. Exponering för sofosbuvir i GS-331007 i dessa studier var upp till 30 gånger (mus) och 15 gånger (råttor) högre än den kliniska exponeringen på 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir hade inga effekter på embryofetal livsduglighet eller på fertilitet hos råttor och var icke-teratogent i tillväxtstudier på råttor och kanin. Inga biverkningar på beteende, reproduktion eller utveckling hos avkomman i råttor rapporterades. I kaninstudier var exponering för sofosbuvir 9 gånger den förväntade kliniska exponeringen. I råttorstudierna kunde exponering för sofosbuvir inte fastställas men exponeringsmarginaler var, baserade på den huvudsakliga metaboliten hos människa, mellan 8 och 28 gånger högre än den kliniska exponeringen på 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir-härlett material passerade placentan hos dräktiga råttor och ut till mjölken hos lakterande råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)

Mikrokristallin cellulosa (E460(i))

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sovaldi tabletter tillhandahålls i flaskor av högdensitetspolyetylen (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropylen innehållande 28 filmdragerade tabletter med kiselgel som torkmedel och polyester spiral.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga: ytterkartonger innehållande 1 flaska med 28 filmdragerade tabletter och ytterkartonger innehållande 84 (3 flaskor med 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/894/001
EU/1/13/894/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 januari 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

| Beskrivning | Förfalldatum |
|---|------------------------|
| För att utvärdera recidiv av hepatocellulärt karcinom förknippat med Sovaldi, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten från en prospektiv säkerhetsstudie med data från en väldefinierad patientgrupp, i enlighet med ett överenskommet protokoll. Den slutliga studierapporten ska lämnas in: | senast sista juni 2021 |

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ FLASKA OCH KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sovaldi 400 mg filmdragerade tabletter
sofosbuvir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg sofosbuvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter.
84 (3 flaskor med 28) filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/894/001 28 filmdragerade tabletter
EU/1/13/894/002 84 (3 flaskor med 28) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sovaldi [endast yttre förpackning]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Sovaldi 400 mg filmdragerade tabletter sofosbuvir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sovaldi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sovaldi
3. Hur du tar Sovaldi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sovaldi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sovaldi är och vad det används för

Sovaldi innehåller den aktiva substansen sofosbuvir som ges för att behandla infektion med hepatit C-virus hos vuxna som är 18 år eller äldre.

Hepatit C är en infektion i levern orsakad av ett virus. Detta läkemedel verkar genom att minska mängden hepatit C-virus i kroppen och så småningom avlägsna viruset ur blodet.

Sovaldi måste alltid tas tillsammans med andra läkemedel. Det har inte effekt ensamt. Det tas vanligtvis tillsammans med antingen:

- ribavirin eller
- peginterferon alfa och ribavirin

Det är mycket viktigt att du även läser bipacksedlarna för de andra läkemedlen som du ska ta tillsammans Sovaldi. Om du har några frågor om dina läkemedel, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

2. Vad du behöver veta innan du tar Sovaldi

Ta inte Sovaldi

- Om du är allergisk mot sofosbuvir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i denna bipacksedel).

→Om detta gäller dig, ska du omedelbart berätta det för läkaren.

- **Om du för närvarande tar något av följande läkemedel**
 - **Rifampicin och rifabutin** (antibiotika som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos).
 - **Johannesört** (*Hypericum perforatum* – växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet).
 - **Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin** (läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall).

Varningar och försiktighet

Sovaldi måste alltid tas tillsammans med andra läkemedel (se avsnitt 1 ovan). Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel om du:

- just nu tar, eller de senaste månaderna har tagit läkemedlet amiodaron för behandling av oregelbundna hjärtslag (läkaren kan komma att överväga alternativa behandlingar om du har tagit detta läkemedel)
- har andra leverbesvär än hepatit C, t.ex. om du väntar på en levertransplantation
- har eller tidigare har haft en infektion med hepatit B-virus, eftersom läkaren då kan vilja följa upp dig mer noggrant
- har njurproblem. Tala med läkare eller apotekspersonal om du har svåra njurbesvär eller om du står på njurdialys eftersom effekterna av Sovaldi inte har testats fullt ut på patienter med svåra njurbesvär.

Tala omedelbart om för läkaren om du tar något läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:

- andfåddhet eller ökning av andfåddhet som du redan upplever
- yrsel
- palpitationer (hjärtklappning)
- svimningsanfall

Blodprover

Läkaren kommer att undersöka ditt blod före, under och efter behandlingen med Sovaldi, för att:

- besluta vilka andra läkemedel du ska ta tillsammans med Sovaldi och hur länge.
- bekräfta att behandlingen har fungerat och att du inte längre bär på hepatit C-virus.

Barn och ungdomar

Ge **inte** detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Användning av Sovaldi hos barn och ungdomar har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Sovaldi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar växtbaserade läkemedel och receptfria läkemedel.

Warfarin och andra likartade läkemedel som kallas vitamin K-antagonister används för att tunna ut blodet. Din läkare kan behöva testa ditt blod oftare för att kontrollera blodets koaguleringsförmåga.

Det är särskilt viktigt att du inte tar Sovaldi om du tar något av följande läkemedel:

- Oxkarbazepin (ett läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall).
- Modafinil (ett läkemedel som används för att behandla människor med narkolepsi och som hjälper dem att hålla sig vakna).

Skälet till detta är att de gör att Sovaldi inte fungerar lika bra.

Tala om för läkaren om du tar något av följande läkemedel:

- amiodaron, används för behandling av oregelbundna hjärtslag.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Graviditet och preventivmedel

Graviditet måste undvikas på grund av användning av Sovaldi tillsammans med ribavirin. Ribavirin kan orsaka allvarliga fosterskador. Det är därför mycket viktigt att du och din partner vidtar särskilda försiktighetsåtgärder vid sexuellt umgänge om det finns risk för att graviditet ska inträffa.

- Sovaldi används vanligen tillsammans med ribavirin. Ribavirin kan orsaka fosterskador. Det är därför mycket viktigt att du (eller din partner) **inte blir gravid** under denna behandling.
- Du eller din partner måste använda en effektiv preventivmetod **under och efter behandlingen**. Det är mycket viktigt att du läser avsnittet ”Graviditet” i bipacksedeln till ribavirin mycket noga. Fråga läkaren om en effektiv preventivmetod som är lämplig för dig.
- Om du eller din partner blir gravid under behandling med Sovaldi eller under de närmaste månaderna efter behandlingen, måste du **omedelbart kontakta läkare**.

Amning

Du ska inte amma under behandling med Sovaldi. Det är inte känt om sofosbuvir, den aktiva substansen i Sovaldi går över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Vid intag av Sovaldi tillsammans med andra läkemedel för behandling av hepatit C-infektion har patienter rapporterat trötthet, yrsel, dimsyn och försämrad uppmärksamhet. Om du upplever någon av dessa biverkningar ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Sovaldi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos

Rekommenderad dos är **en tablett en gång dagligen** med mat. Din läkare talar om för dig hur länge du ska ta Sovaldi.

Svälj tabletten hel. Tugga, krossa eller dela inte tabletten eftersom den har en mycket bitter smak. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du har problem med att svälja tabletter.

Sovaldi ska alltid tas i kombination med andra läkemedel mot hepatit C.

Om du kräks **mindre än 2 timmar** efter att du har tagit Sovaldi, ta en ny tablett. Om du kräks **mer än 2 timmar** efter att du har tagit den behöver du inte ta någon mer tablett förrän du ska ta nästa tablett enligt behandlingsschemat.

Om du har tagit för stor mängd av Sovaldi

Om du av misstag tar mer än den rekommenderade dosen, ska du omedelbart kontakta läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Ta med dig flaskan med tabletterna så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Sovaldi

Det är viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du missar en dos:

- **och du märker det mindre än 18 timmar** efter tidpunkten då du vanligtvis tar Sovaldi, måste du ta tabletten så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- **och du märker det 18 timmar eller mer** efter tidpunkten då du vanligtvis tar Sovaldi, vänta och ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos (två doser tätt inpå varandra).

Sluta inte att ta Sovaldi

Sluta inte att ta detta läkemedel om inte läkaren säger åt dig att göra det. Det är mycket viktigt att du fullföljer hela behandlingskuren för att ge läkemedlet de bästa förutsättningarna att behandla infektionen med hepatit C-virus.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

När du tar Sovaldi tillsammans med andra läkemedel för behandling av virusinfektionen hepatit C (inklusive daklatasvir, simeprevir och ledipasvir) och amiodarone (ett läkemedel som används mot hjärtproblem), kan det hända att du får en eller flera av nedanstående biverkningar:

- långsamma eller oregelbundna hjärtslag, eller problem med hjärtrytmen
- andfåddhet eller ökning av andfåddhet som du redan upplever

Tala med läkare eller apotekspersonal om du märker av någon av ovanstående biverkningar under behandlingen.

När du tar Sovaldi tillsammans med ribavirin eller både peginterferon alfa och ribavirin, kan du få en eller flera av nedanstående biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- feber, frossa, influensaliknande symptom
- diarré, illamående, kräkning
- sömnsvårigheter (insomni)
- trötthet och irritation
- huvudvärk
- hudutslag, hudklåda
- aptitlöshet
- yrsel
- muskelvärk och muskelsmärta, ledsnärta
- andfåddhet, hosta

Blodprover kan också visa:

- lågt antal röda blodkroppar (anemi); tecken kan vara trötthet, huvudvärk, andfåddhet vid ansträngning
- lågt antal vita blodkroppar (neutropeni); tecken kan vara fler infektioner än vanligt, inklusive feber och frossa eller halsont eller munsår
- lågt antal blodplättar
- förändringar i levern (påvisas med förhöjda mängder av ett ämne i blodet som kallas bilirubin)

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- humörförändringar, nedstämdhet, ångest, upprördhet
- dimsyn
- svår huvudvärk (migrän), minnesförlust, försämrad koncentrationsförmåga
- viktminskning
- andfåddhet vid ansträngning
- magbesvär, förstoppning, muntorrhet, matsmältningsbesvär, sura uppstötningar
- håravfall och tunnare hår
- torr hud
- ryggvärk, muskelspasmer

- bröstsmärta, svaghetskänsla
- förkylning (nasofaryngit)

→Om någon biverkning blir allvarlig, tala om det för läkaren.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Sovaldi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter {EXP}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Den aktiva substansen är** sofosbuvir. Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg sofosbuvir.

- **Övriga innehållsämnen är**

Tablettkärna:

Mannitol, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

Filmdragering:

Polyvinylalkohol, titandioxid, makrogol 3350, talk, gul järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är gula, kapselformade, tabletter, präglade på den ena sidan med "GSI" och med "7977" på den andra sidan.

Varje flaska innehåller kiselgel (torkmedel) som måste förvaras i flaskan för att bidra till att skydda tabletterna. Torkmedlet finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga: Ytterkartonger innehållande 1 flaska med 28 filmdragerade tabletter och 84 (3 flaskor med 28) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.