

**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 och ungdomar i åldern 12 till < 18 år (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

##### *Vuxna*

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 vuxna som behandlas med kombinationsbehandling med Sovaldi**

| Patientpopulation*                                   | Behandling  | Behandlingstid                         |
|--|---|--|
| Patienter med CHC av genotyp 1, 4, 5 eller 6         | Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa  | 12 veckor <sup>a, b</sup>              |
|  | Sovaldi + ribavirin<br>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 <sup>b</sup>                 |
| Patienter med CHC av genotyp 3                       | Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa  | 12 veckor <sup>b</sup>                 |
|  | Sovaldi + ribavirin   | 24 veckor                              |
| Patienter med CHC som väntar på levertransplantation | Sovaldi + ribavirin   | Till levertransplantation <sup>c</sup> |

\* 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 för vuxna*

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 för vuxna**

| 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).

#### *Ungdomar (12 till 18 år)*

Den rekommenderade dosen av Sovaldi är en tablett en gång dagligen tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

Sovaldi ska användas i kombination med andra läkemedel. Monoterapi med Sovaldi rekommenderas inte. Rekommenderad behandlingsregim och behandlingstid för kombinationsbehandling med Sovaldi finns i tabell 3 och tabell 4.

**Tabell 3: Rekommenderad behandlingsregim och behandlingstid för ungdomar i åldern 12 till < 18 år som behandlas med Sovaldi**

| Patientpopulation*             | Behandling och behandlingstid                             |
|--------------------------------|---|
| Patienter med CHC av genotyp 2 | Sovaldi + ribavirin <sup>a</sup> i 12 veckor <sup>b</sup> |
| Patienter med CHC av genotyp 3 | Sovaldi + ribavirin <sup>a</sup> i 24 veckor              |

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

*a. Se tabell 4 för viktbaserade doseringsrekommendationer för ribavirin*

*b. Potentiell förlängning av behandlingstiden efter 12 veckor och upp till 24 veckor ska övervägas, särskilt hos de subgrupper som har en eller flera faktorer historiskt förknippade med lägre svarsfrekvenser på 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).*

**Tabell 4: Rekommenderad dosering för ribavirin i kombinationsbehandling med Sovaldi för ungdomar i åldern 12 till < 18 år**

| Kroppsvikt kg (lbs) | Daglig dos av RBV* |
|---------------------|--------------------|
| < 47 (< 103)        | 15 mg/kg/dag       |
| 47-49 (103-108)     | 600 mg/dag         |
| 50-65 (110-143)     | 800 mg/dag         |
| 66-80 (145-176)     | 1 000 mg/dag       |
| > 81 (178)          | 1 200 mg/dag       |

\* Den dagliga dosen av ribavirin är viktbaserad och administreras oralt fördelat på två dostillfällen tillsammans med mat.

#### *Dosändring för ungdomar*

Sänkning av Sovaldi-dosen rekommenderas inte.

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. Se förskrivningsinformationen för ribavirin för vägledning om dosändring eller utsättning.

#### *Utsättning av dos för vuxna och ungdomar*

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

#### *Kräkning och missade doser*

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 tablett 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.

#### 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 m<sup>2</sup>) 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).

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Sovaldi för barn och ungdomar i åldern < 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

För oral användning.

Patienterna ska instrueras att svälja tablett hel. Den filmdragerade tablett ska inte tuggas eller krossas på grund av den aktiva substansens bittra smak. Tablett ska tas med föda (se avsnitt 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

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

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 amiodaron.

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 patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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.

## **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 uridinnukleosidanalotrifosfat 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 aktivering svägen för sofosbuvir medieras av hydrolas och nukleotidfosforyleringsvägar med generellt låg affinitet och hög kapacitet som troligen inte påverkas av samtida 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 samtida läkemedel sammanfattas i tabell 5 nedan (där 90 % konfidensintervall (KI) för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärdena låg inom "↔", låg över "↑" eller låg under "↓" de förutbestämda ekvivalensgränserna). Tabellen är inte heltäckande.

**Tabell 5: Interaktioner mellan Sovaldi och andra läkemedel**

| Läkemedel efter terapeutiskt område | Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup> | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi   |
|-------------------------------------|--|---|
| <b>ANALEPTIKA</b>                   |  |   |
| Modafinil                           | Interaktionen har inte studerats.<br><i>Förväntat:</i><br>↓ Sofosbuvir<br>↔ 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. |
| <b>ANTIARYTMIKA</b>                 |  |   |
| 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).                                     |
| <b>ANTIKOAGULANTIA</b>              |  |   |
| Vitamin K-antagonister              | Interaktionen har inte studerats.  | Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta beror på förändringar i leverfunktionen under behandling med Sovaldi.  |

| Läkemedel efter terapeutiskt område                  | Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>  | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi  |
|--|---|--|
| <b>ANTIPILEPTIKA</b>                                 |   |  |
| Karbamazepin<br>Fenobarbital<br>Fenytoin             | Interaktionen har inte studerats.<br><i>Förväntat:</i><br>↓ Sofosbuvir<br>↔ GS-331007   | Sovaldi är kontraindicerat med karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, potenta intestinala P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3).  |
| Oxkarbazepin   | Interaktionen har inte studerats.<br><i>Förväntat:</i><br>↓ Sofosbuvir<br>↔ 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).  |
| <b>ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL</b>                     |   |  |
| Rifampicin <sup>f</sup><br>(600 mg engångsdos)       | <i>Sofosbuvir</i><br>↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29)<br>↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)<br>C <sub>min</sub> (NA)<br><br><i>GS-331007</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34)<br>↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)<br>C <sub>min</sub> (NA) | Sovaldi är kontraindicerat med rifampicin, en potent intestinal P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3).  |
| Rifabutin<br>Rifapentin                              | Interaktionen har inte studerats.<br><i>Förväntat:</i><br>↓ Sofosbuvir<br>↔ GS-331007   | Sovaldi är kontraindicerat med rifabutin, en potent intestinal P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3).<br><br>Samtidig administrering av Sovaldi med rifapentin förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte. |
| <b>VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL</b>                        |   |  |
| Johannesört<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )       | Interaktionen har inte studerats.<br><i>Förväntat:</i><br>↓ Sofosbuvir<br>↔ GS-331007   | Sovaldi är kontraindicerat med johannesört, en potent intestinal P-gp-inducerare (se avsnitt 4.3).   |
| <b>ANTIVIRALA HCV-LÄKEMEDEL: HCV-PROTEASEHÄMMARE</b> |   |  |
| Boceprevir (BOC)<br>Telaprevir (TPV)                 | Interaktionen har inte studerats.<br><i>Förväntat:</i><br>↑ Sofosbuvir (TPV)<br>↔ Sofosbuvir (BOC)<br>↔ GS-331007 (TPV eller BOC)   | Det finns inga data om läkemedelsinteraktioner avseende samtidig administrering av Sovaldi med boceprevir eller telaprevir.  |

| Läkemedel efter terapeutiskt område  | Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>   | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi  |
|--|--|--|
| <b>NARKOTISKA ANALGETIKA</b>   |  |  |
| Metadon <sup>f</sup><br>(underhållsbehandling med metadon [30 till 130 mg dagligen]) | <p><i>R-metadon</i><br/>↔ C<sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16)<br/>↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21)<br/>↔ C<sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-metadon</i><br/>↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13)<br/>↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17)<br/>↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i><br/>↓ C<sub>max</sub> 0,95<sup>c</sup> (0,68; 1,33)<br/>↑ AUC 1,30<sup>c</sup> (1,00; 1,69)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i><br/>↓ C<sub>max</sub> 0,73<sup>c</sup> (0,65; 0,83)<br/>↔ AUC 1,04<sup>c</sup> (0,89; 1,22)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> | Ingen dosjustering av sofosbuvir eller metadon krävs när sofosbuvir och metadon används samtidigt.         |
| <b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>  |  |  |
| Ciklosporin <sup>e</sup><br>(600 mg engångsdos)                                      | <p><i>Ciklosporin</i><br/>↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18)<br/>↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i><br/>↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45)<br/>↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i><br/>↓ C<sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69)<br/>↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p>  | Ingen dosjustering av sofosbuvir eller ciklosporin krävs när sofosbuvir och ciklosporin används samtidigt. |
| Takrolimus <sup>e</sup><br>(5 mg engångsdos)   | <p><i>Takrolimus</i><br/>↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90)<br/>↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i><br/>↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43)<br/>↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i><br/>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14)<br/>↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p>   | Ingen dosjustering av sofosbuvir eller takrolimus krävs när sofosbuvir och takrolimus används samtidigt.   |

| Läkemedel efter terapeutiskt område  | Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>  | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi  |
|--|---|--|
| <b>ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: OMVÄNDA TRANSKRIPTASHÄMMARE</b>               |   |  |
| Efavirenz <sup>f</sup><br>(600 mg en gång dagligen) <sup>d</sup>           | <p><i>Efavirenz</i><br/>↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,85, 1,06)<br/>↔ AUC 0,96 (0,91, 1,03)<br/>↔ C<sub>min</sub> 0,96 (0,93, 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i><br/>↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60, 1,10)<br/>↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i><br/>↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70, 0,84)<br/>↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p>    | Ingen dosjustering av sofosbuvir eller efavirenz krävs när sofosbuvir och efavirenz används samtidigt.                     |
| Emtricitabin <sup>f</sup><br>(200 mg en gång dagligen) <sup>d</sup>        | <p><i>Emtricitabin</i><br/>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88, 1,07)<br/>↔ AUC 0,99 (0,94, 1,05)<br/>↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98, 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i><br/>↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60, 1,10)<br/>↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i><br/>↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70, 0,84)<br/>↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> | Ingen dosjustering av sofosbuvir eller emtricitabin krävs när sofosbuvir och emtricitabin används samtidigt.               |
| Tenofovirdisoproxil <sup>f</sup><br>(245 mg en gång dagligen) <sup>d</sup> | <p><i>Tenofovir</i><br/>↑ C<sub>max</sub> 1,25 (1,08, 1,45)<br/>↔ AUC 0,98 (0,91, 1,05)<br/>↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,91, 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i><br/>↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60, 1,10)<br/>↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i><br/>↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70, 0,84)<br/>↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p>    | Ingen dosjustering av sofosbuvir eller tenofovirdisoproxil krävs när sofosbuvir och tenofovirdisoproxil används samtidigt. |
| Rilpivirin <sup>f</sup><br>(25 mg en gång dagligen)                        | <p><i>Rilpivirin</i><br/>↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,97, 1,15)<br/>↔ AUC 1,06 (1,02, 1,09)<br/>↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,94, 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i><br/>↑ C<sub>max</sub> 1,21 (0,90, 1,62)<br/>↔ AUC 1,09 (0,94, 1,27)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i><br/>↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,99, 1,14)<br/>↔ AUC 1,01 (0,97, 1,04)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p>   | Ingen dosjustering av sofosbuvir eller rilpivirin krävs när sofosbuvir och rilpivirin används samtidigt.                   |

| Läkemedel efter terapeutiskt område  | Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>  | Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi   |
|--|---|---|
| <b>ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE</b>                          |   |   |
| Darunavir boosterat med ritonavir <sup>f</sup> (800/100 mg en gång dagligen) | <p><i>Darunavir</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94, 1,01)<br/>↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00)<br/>↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78, 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10, 1,92)<br/>↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90, 1,05)<br/>↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p>   | Ingen dosjustering av sofosbuvir eller darunavir (ritonavirboosterat) krävs när sofosbuvir och darunavir används samtidigt. |
| <b>ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: INTEGRASHÄMMARE</b>                             |   |   |
| Raltegravir <sup>f</sup> (400 mg två gånger dagligen)                        | <p><i>Raltegravir</i></p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44, 0,75)<br/>↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91)<br/>↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71, 1,08)<br/>↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99, 1,20)<br/>↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> | Ingen dosjustering av sofosbuvir eller raltegravir krävs när sofosbuvir och raltegravir används samtidigt.                  |
| <b>P-PILLER</b>  |   |   |
| Norgestim/etinylostradiol  | <p><i>Norgestromin</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,93, 1,22)<br/>↔ AUC 1,05 (0,92, 1,20)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,18 (0,99, 1,41)<br/>↔ AUC 1,19 (0,98, 1,44)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>Etinylostradiol</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,14 (0,96, 1,36)<br/>↔ AUC 1,08 (0,93, 1,25)<br/>C<sub>min</sub> (NA)</p>         | Ingen dosjustering av norgestim/etinylostradiol krävs när sofosbuvir och norgestim/etinylostradiol används samtidigt.       |

NA = ej tillgängligt/ej relevant

a. 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

b. Alla interaktionsstudier utfördes på friska frivilliga

c. Jämförelse baserad på historisk kontroll

d. Administrerat som Atripla

e. Bioekvivalensgräns 80 %-125 %.

f. 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 iakttas 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 råtta eller kanin vid de högsta undersökta doserna. Det har dock inte varit möjligt att utförligt bestämma exponeringsmarginaler uppnådda för sofosbuvir i råtta 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 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 för vuxna

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

Sovaldi har 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 patienter som fick sofosbuvir och ribavirin eller sofosbuvir, ribavirin och peginterferon alfa var trötthet, huvudvärk, illamående och insomni.

#### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har identifierats med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (tabell 6). 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 6: Biverkningar identifierade med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller med peginterferon alfa och ribavirin**

| Frekvens  | SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>           | SOF + PEG <sup>c</sup> + 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   |   | viktnedgång   |
| <i>Psykiska störningar:</i>   |   |   |
| Mycket vanliga  | Insomni                                       | insomni   |
| Vanliga   | Depression                                    | depression, ångest, agitation   |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>                          |   |   |
| Mycket vanliga  | Huvudvärk                                     | yrsel, huvudvärk  |
| Vanliga   | störd uppmärksamhet                           | migrän, nedsatt minne, störd uppmärksamhet                                |
| <i>Ögon:</i>  |   |   |
| Vanliga   |   | dimsyn  |
| <i>Andningsvägar, bröstorg 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 bilirubinhalten i blodet              | förhöjd bilirubinhalten i blodet  |
| <i>Hud och subkutan vävnad:</i>                                     |   |   |
| Mycket vanliga  |   | hudutslag, klåda  |
| Vanliga   | alopeci, torr hud, klåda                      | alopeci, torr hud   |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>                       |   |   |
| Mycket vanliga  |   | ledvärk, muskeltvärk  |
| Vanliga   | ledvärk, ryggvärk, muskelspasmer, muskeltvärk | ryggvärk, muskelspasmer   |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i> |   |   |
| Mycket vanliga  | trötthet, irritabilitet                       | frossa, trötthet, influensaliknande sjukdom, irritabilitet, smärta, feber |
| Vanliga   | feber, asteni                                 | bröstsmärta, asteni   |

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

## 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).

### Andra särskilda populationer

#### *Samtidig infektion med hiv/HVC*

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

#### *Levertransplanterade patienter*

Säkerhetsprofilen för sofosbuvir och ribavirin hos levertransplanterade vuxna patienter med kronisk hepatit C var likartad den som observerades hos patienter 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 patienter) upplevde en hemoglobinsänkning till < 10 g/dl, varav 1 hade en sänkning till < 8,5 g/dl. Åtta patienter (20 %) fick epoetin och/eller en blodprodukt. Hos 5 patienter (12,5 %) sattes behandlingen med studieläkemedel ut, ändrades eller avbröts på grund av biverkningar.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Sovaldi hos ungdomar i åldern 12 till <18 år baseras på data från 50 patienter som behandlats med Sovaldi och ribavirin i 12 veckor (genotyp 2-patienter) och 24 veckor (genotyp 3-patienter) i en öppen klinisk fas 2-prövning. Biverkningarna som observerades överensstämde med de biverkningar som observerats i kliniska studier av Sovaldi plus ribavirin hos vuxna (se tabell 6).

### 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: J05AP08

#### 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 % (IC<sub>50</sub>) 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 (EC<sub>50</sub>) 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 EC<sub>50</sub>-värdena av sofosbuvir mot chimära NS5B-kodande 1b-replikoner från genotyp 2b, 5a eller 6a på 0,014 till 0,015 µM. Genomsnittligt ± SD EC<sub>50</sub> 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 ± 0,018 µM för genotyp 2 (n=15) och 0,085 ± 0,034 µM 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 – vuxna*

I en poolad analys av 991 patienter som fick sofosbuvir i fas 3-studier var 226 patienter 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 patienterna, med djupsekvenseringsdata (analysgräns vid 1 %) från 221 av dessa patienter. Hos ingen av dessa patienter 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 EC<sub>50</sub> 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 patienter 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

#### *Vuxen population*

I fas 3-studier togs NS5B-sekvenser fram vid baseline för 1 292 patienter 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.

#### *Pediatrik population*

I fas 2-studien erhöles NS5B-sekvenser vid baseline för 47 patienter. Bland dessa fann man att en patient hade en NS5B RAV-substitution (F289L). Denna patient uppnådde SVR12.

### 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 vuxna patienter med kronisk hepatit C av genotyp 1 till 6. En studie genomfördes på behandlingsnaiva patienter 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 patienter med kronisk hepatit C av genotyp 2 eller 3 i kombination med ribavirin, varav en på behandlingsnaiva patienter, en på patienter som var intoleranta mot, olämpliga för eller ovilliga att ta interferon, en på patienter som tidigare behandlats med en interferonbaserad regim och en på alla patienter oavsett tidigare behandlingshistoria eller förmåga att få interferonbehandling. Patienterna 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 patienternas 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 patienter med kronisk hepatit C av genotyp 1, 4, 5 och 6

#### *Behandlingsnaiva vuxna patienter – 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 patienter med HCV-infektion av genotyp 1, 4, 5 eller 6.

Behandlade patienter (n=327) hade en medianålder på 54 år (intervall: 19 till 70), 64 % av patienterna var män, 79 % var kaukasier, 17 % var svarta, 14 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, genomsnittligt kroppsmasseindex var 29 kg/m<sup>2</sup> (intervall: 18 till 56 kg/m<sup>2</sup>), 78 % hade

HCV-RNA vid baseline över 6 log<sub>10</sub> IE/ml, 17 % hade cirros, 89 % hade HCV av genotyp 1 och 11 % hade HCV av genotyp 4, 5 eller 6. Tabell 7 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgruppen med sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

**Tabell 7: Svarsfrekvens i studien NEUTRINO**

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

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

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

Svarsfrekvenser för valda subgrupper visas i tabell 8.

**Tabell 8: SVR12-frekvenser för valda subgrupper i NEUTRINO**

|                      | <b>SOF+PEG+RBV<br/>12 veckor<br/>(n=327)</b> |
|----------------------|--|
| 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 patienter 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 patienter med genotyp 6 i denna studie uppnådde SVR12.

### Kliniska studier på patienter 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 patienter 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. Patienterna 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 log<sub>10</sub> IE/ml *kontra* ≥ 6 log<sub>10</sub> IE/ml). Patienter med HCV av genotyp 2 eller 3 rekryterades i ungefär förhållandet 1:3.

Behandlade patienter (n=499) hade en medianålder på 50 år (intervall: 19 till 77), 66 % av patienterna var män, 87 % var kaukasier, 3 % var svarta, 14 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, genomsnittligt kroppsmasseindex var 28 kg/m<sup>2</sup> (intervall: 17 till 52 kg/m<sup>2</sup>), 57 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log<sub>10</sub> IE/ml, 20 % hade cirros, 72 % hade HCV av genotyp 3. Tabell 9 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin och peginterferon alfa + ribavirin.

**Tabell 9: Svarsfrekvens i studien FISSION**

|                                   | <b>SOF+RBV<br/>12 veckor<br/>(n=256)<sup>a</sup></b> | <b>PEG+RBV<br/>24 veckor<br/>(n=243)</b> |
|-----------------------------------|--|--|
| 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 patienter utan SVR12 |  |  |
| Virologisk svikt under behandling | < 1 % (1/256)  | 7 % (18/243)                             |
| Recidiv <sup>b</sup>              | 30 % (76/252)  | 21 % (46/217)                            |
| Övrigt <sup>c</sup>               | 3 % (8/256)  | 7 % (17/243)                             |

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

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

c. Övrigt inkluderar patienter 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.

Svartsfrekvenser för patienter med cirros vid baseline visas i tabell 10 efter HCV-genotyp.

**Tabell 10: SVR12-frekvenser efter cirros och genotyp i studien FISSION**

|        | <b>Genotyp 2</b>                                    |   | <b>Genotyp 3</b>                         |  |
|--------|---|---|--|--|
|        | <b>SOF+RBV<br/>12 veckor<br/>(n=73)<sup>a</sup></b> | <b>PEG+RBV<br/>24 veckor<br/>(n=67)</b> | <b>SOF+RBV<br/>12 veckor<br/>(n=183)</b> | <b>PEG+RBV<br/>24 veckor<br/>(n=176)</b> |
| 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 patienter 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 patienter som var intoleranta mot, olämpliga för eller ovilliga att ta interferon. Patienterna randomiserades i förhållandet 3:1 och stratifierades efter cirros (med *kontra* utan).

Behandlade patienter (n=278) hade en medianålder på 54 år (intervall: 21 till 75), 54 % av patienterna var män, 91 % var kaukasier, 5 % var svarta, 11 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, genomsnittligt kroppsmasseindex var 28 kg/m<sup>2</sup> (intervall: 18 till 53 kg/m<sup>2</sup>), 70 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log<sub>10</sub> IE/ml, 16 % hade cirros, 49 % hade HCV av genotyp 3. Andelen patienter som var intoleranta mot, olämpliga för eller ovilliga att ta interferon var 9 %, 44 % respektive 47 %. De flesta patienterna hade inte behandlats för HCV tidigare (81,3 %). Tabell 11 visar svartsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin och placebo.

**Tabell 11: Svartsfrekvenser i studien POSITRON**

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

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

b. Övrigt inkluderar patienter 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 12 visar subgruppsanalysen efter genotyp för cirros och interferonklassificering.

**Tabell 12: SVR12-frekvenser för valda subgrupper efter genotyp i POSITRON**

|                          | SOF+RBV<br>12 veckor |                     |
|--------------------------|----------------------|---------------------|
|                          | Genotyp 2<br>(n=109) | Genotyp 3<br>(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 patienter som inte uppnådde SVR med tidigare interferonbaserad behandling (recidiv eller uteblivet svar). Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 och stratifierades efter cirros (med *kontra* utan) och HCV-genotyp (2 *kontra* 3).

Behandlade patienter (n=201) hade en medianålder på 56 år (intervall: 24 till 70), 70 % av patienterna var män, 87 % var kaukasier, 3 % var svarta, 9 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, genomsnittligt kroppsmasseindex var 29 kg/m<sup>2</sup> (intervall: 19 till 44 kg/m<sup>2</sup>), 73 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log<sub>10</sub> IE/ml, 34 % hade cirros, 63 % hade HCV av genotyp 3, 75 % hade recidiverat tidigare. Tabell 13 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor och 16 veckor.

**Tabell 13: Svarsfrekvens i studien FUSION**

|                                   | SOF+RBV<br>12 veckor<br>(n=103) <sup>a</sup> | SOF+RBV<br>16 veckor<br>(n=98) <sup>a</sup> |
|-----------------------------------|--|---|
| 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 patienter utan SVR12 |  |   |
| Virologisk svikt under behandling | 0/103  | 0/98  |
| Recidiv <sup>b</sup>              | 48 % (49/103)                                | 29 % (28/98)                                |
| Övrigt <sup>c</sup>               | 3 % (3/103)                                  | 0/98  |

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

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

c. Övrigt inkluderar patienter 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 svar på tidigare HCV-behandling.

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

|        | Genotyp 2                      |                                | Genotyp 3                      |                                |
|--------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|        | SOF+RBV<br>12 veckor<br>(n=39) | SOF+RBV<br>16 veckor<br>(n=35) | SOF+RBV<br>12 veckor<br>(n=64) | SOF+RBV<br>16 veckor<br>(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)                   |

|                                 | Genotyp 2                      |                                | Genotyp 3                      |                                |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                 | SOF+RBV<br>12 veckor<br>(n=39) | SOF+RBV<br>16 veckor<br>(n=35) | SOF+RBV<br>12 veckor<br>(n=64) | SOF+RBV<br>16 veckor<br>(n=63) |
| 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 patienter eller patienter som inte uppnådde SVR med tidigare interferonbaserad behandling, inklusive patienter 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 patienter 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 patienter med HCV av genotyp 3 hade redan avslutat behandling med sofosbuvir och ribavirin i 12 veckor vid tiden för ändringen.

Behandlade patienter (n=419) hade en medianålder på 51 år (intervall: 19 till 74), 60 % av patienterna var män, median för kroppsmasseindex var 25 kg/m<sup>2</sup> (intervall: 17 till 44 kg/m<sup>2</sup>), genomsnittlig HCV-RNA-nivå vid baseline var 6,4 log<sub>10</sub> IE/ml, 21 % hade cirros, 78 % hade HCV av genotyp 3, 65 % hade recidiverat tidigare. Tabell 15 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor och 24 veckor.

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

**Tabell 15: Svarsfrekvenser i studien VALENCE**

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

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

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

Tabell 16 visar subgruppsanalysen efter genotyp för cirros och exponering för tidigare HCV-behandling.

**Tabell 16: SVR12-frekvenser för valda subgrupper efter genotyp i studien VALENCE**

|                    | Genotyp 2<br>SOF+RBV 12 veckor<br>(n=73) | Genotyp 3<br>SOF+RBV 24 veckor<br>(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

#### Vuxna 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 patienter med kronisk hepatit C av genotyp 1, 2 eller 3 och samtidig hiv-1-infektion. Patienter med genotyp 2 och 3 var antingen behandlingsnaiva eller behandlingserfarna, medan patienter med genotyp 1 var naiva för tidigare behandling. Behandlingstiden var 12 veckor hos behandlingsnaiva patienter med HCV-infektion av genotyp 2 eller 3 och 24 veckor hos behandlingserfarna patienter med HCV-infektion av genotyp 3 samt patienter med HCV-infektion av genotyp 1. Patienterna fick 400 mg sofosbuvir och viktbaserat ribavirin (1 000 mg för patienter som vägde < 75 kg eller 1 200 mg för patienter som vägde ≥ 75 kg). Patienterna stod antingen inte på antiretroviral behandling och hade ett CD4+-celltal > 500 celler/mm<sup>3</sup> eller hade virologiskt undertryckt hiv-1 med ett CD4+-celltal > 200 celler/mm<sup>3</sup>. 95 % av patienterna fick antiretroviral behandling vid tiden för inskrivning i studien. Preliminära SVR12-data är tillgängliga för 210 patienter.

Tabell 17 presenterar svarsfrekvenser efter genotyp och exponering för tidigare HCV-behandling.

**Tabell 17: Svarsfrekvenser i studien PHOTON-1**

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

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

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

Tabell 18 visar subgruppsanalysen efter genotyp för cirros.

**Tabell 18: SVR12-frekvenser för valda subgrupper efter genotyp i studien PHOTON-1**

|              | <b>HCV av genotyp 2</b>                    |  | <b>HCV av genotyp 3</b>                    |  |
|--------------|--|--|--|--|
|              | <b>SOF+RBV<br/>12 veckor<br/>BN (n=26)</b> | <b>SOF+RBV<br/>24 veckor<br/>BE (n=15)</b> | <b>SOF+RBV<br/>12 veckor<br/>BN (n=42)</b> | <b>SOF+RBV<br/>24 veckor<br/>BE (n=13)</b> |
| 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.

#### Vuxna patienter som väntar på levertransplantation – studie 2025

Sofosbuvir studerades före levertransplantation hos HCV-infekterade patienter 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 patienter, 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 patienter som fick sofosbuvir och ribavirin; flertalet patienter hade HCV av genotyp 1, 44 var CPT av klass A och 17 patienter var CPT av klass B. Av dessa 61 patienter genomgick 44 patienter 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 patienterna som transplanterades visas i tabell 19. 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 19: Virologiskt svar efter transplantation hos patienter med HCV-RNA < LLOQ vid tidpunkten för levertransplantation**

|  | <b>Vecka 12 efter transplantation (pTVR)<sup>b</sup></b> |
|--|--|
| Virologiskt svar hos utvärderbara patienter <sup>a</sup> | 23/37 (62 %)   |

a. Utvärderbara patienter definieras som de som hade uppnått den specificerade tidpunkten då interimanalysen gjordes.  
b. pTVR: virologiskt svar efter transplantation (HCV-RNA < LLOQ 12 veckor efter ingreppet).

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

#### *Vuxna 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 patienter var  $\geq 18$  år och hade genomgått levertransplantation 6 till 150 månader före screening. Patienterna 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 patienterna bibehöll hemoglobinnivåer  $\geq 12$  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 patienter < 75 kg, 1 200 mg dagligen hos patienter  $\geq 75$  kg). Mediandosen för ribavirin var 600 mg-800 mg dagligen vid vecka 4-24.

Fyrtio patienter (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 %) patienter 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 patienter som uppnådde SVR12 uppnådde SVR24 och SVR48.

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

Följande tabeller (tabell 20 till tabell 23) 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 20: Resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier av HCV-infektion av genotyp 1**

| <b>Patientpopulation (Studienummer/-namn)</b>             | <b>Behandlingsregim/-tid</b> | <b>Subgrupp</b> | <b>SVR12-frekvens % (n/N)</b> |
|---|------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| Behandlingsnaiva <sup>a</sup> (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)                    |

| Patientpopulation<br>(Studienummer/-namn)                              | Behandlingsregim/-tid | Subgrupp                  | SVR12-frekvens %<br>(n/N) |
|--|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
| Behandlingsnaiva<br>(QUANTUM <sup>b</sup> och 11-1-0258 <sup>b</sup> ) | SOF+RBV 24 veckor     | Total <sup>c</sup>        | 65 % (104/159)            |
|  |                       | Genotyp 1a <sup>c</sup>   | 69 % (84/121)             |
|  |                       | Genotyp 1b <sup>c</sup>   | 53 % (20/38)              |
|  |                       | Ingen cirros <sup>c</sup> | 68 % (100/148)            |
|  |                       | Cirros <sup>c</sup>       | 36 % (4/11)               |

n = antal patienter med SVR12-svar; N = totalt antal patienter 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 21: Resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier av HCV-infektion av genotyp 2**

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

n = antal patienter med SVR12-svar; N = totalt antal patienter 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 22: 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     | Total <sup>a</sup>        | 92 % (12/13)           |
|   |                       | Ingen cirros <sup>a</sup> | 100 % (8/8)            |
|   |                       | Cirros <sup>a</sup>       | 80 % (4/5)             |
| Behandlingsnaiva (ELECTRON <sup>b</sup> och PROTON <sup>b</sup> ) | SOF+PEG+RBV 12 veckor | Total <sup>c</sup>        | 97 % (38/39)           |
| Behandlingserfarna (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )                     | SOF+PEG+RBV 12 veckor | Totalt                    | 83 % (20/24)           |
|   |                       | Ingen cirros              | 83 % (10/12)           |
|   |                       | Cirros                    | 83 % (10/12)           |

n = antal patienter med SVR12-svar; N = totalt antal patienter 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 23: 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 patienter med SVR12-svar; N = totalt antal patienter per grupp.

#### *Pediatrisk population*

Effekten av sofosbuvir hos HCV-infekterade patienter i åldern 12 till <18 år utvärderades i en öppen klinisk fas 2-prövning som rekryterade 50 patienter med kronisk HCV-infektion av genotyp 2 (n = 13) eller genotyp 3 (n = 37). Patienter med HCV-infektion av genotyp 2 eller 3 i prövningen behandlades med sofosbuvir i kombination med ribavirin i 12 respektive 24 veckor.

De 50 behandlade patienterna hade en medianålder på 15 år (intervall: 12 till 17); 42 % av patienterna var kvinnor; 90 % var vita, 4 % var svarta och 2 % var asiater; 4 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung; genomsnitt för kroppsmasseindex var 22 kg/m<sup>2</sup> (intervall: 16 till 32 kg/m<sup>2</sup>); 18 % var behandlingserfarna; 66 % hade HCV RNA-nivåer vid baseline som var högre än eller lika

med 800 000 IE/ml; 74 % av patienterna hade icke-CC IL28B-alleler (CT eller TT); och inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (69 %) hade infekterats genom vertikal överföring.

SVR12-frekvensen var 100 % (13/13) hos genotyp 2-patienter och 97 % (36/37) hos genotyp 3-patienter. Inga patienter fick virologisk svikt eller recidiv under behandlingen. En patient med HCV-infektion av genotyp 3 uppnådde SVR4 men återkom inte för SVR12-besöket.

## 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 patienter 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 patienter med HCV-infektion av genotyp 1 till 6 (n=986) var AUC<sub>0-24</sub> 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 AUC<sub>0-24</sub> för sofosbuvir och GS-331007 57 % högre respektive 39 % lägre hos HCV-infekterade patienter.

### *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 [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir till friska försökspersoner var blod:plasma-kvoten för <sup>14</sup>C-radioaktivitet cirka 0,7.

### Metabolism

Sofosbuvir metaboliseras i omfattande grad i levern och bildar det farmakologiskt aktiva nukleosidanalogtrifosfatet 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 [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir stod sofosbuvir och GS-331007 för cirka 4 % respektive > 90 % av den systemiska exponeringen av läkemedelsrelaterat material (summan av molekylviktjusterat AUC för sofosbuvir och dess metaboliter).

### Eliminering

Efter en engångsdos på 400 mg [<sup>14</sup>C]-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 patienter 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 patienter i åldern 65 år och äldre. Svansfrekvenserna som observerades för patienter över 65 år var likartade dem för yngre patienter i samtliga behandlingsgrupper.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades hos HCV-negativa patienter med lätt (eGFR  $\geq$  50 och < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), måttligt (eGFR  $\geq$  30 och < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och patienter med hemodialyskrävande ESRD efter en engångsdos på 400 mg sofosbuvir. I förhållande till patienter med normal njurfunktion (eGFR > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) var AUC<sub>0-inf</sub> för sofosbuvir 61 %, 107 % respektive 171 % högre vid lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, medan AUC<sub>0-inf</sub> för GS-331007 var 55 %, 88 % respektive 451 % högre. Hos patienter med ESRD var AUC<sub>0-inf</sub> för sofosbuvir, i förhållande till patienter med normal njurfunktion, 28 % högre när sofosbuvir doserades 1 timme före hemodialys jämfört med 60 % högre när sofosbuvir doserades 1 timme efter hemodialys. AUC<sub>0-inf</sub> för GS-331007 hos patienter med ESRD kunde inte fastställas med säkerhet. Data pekar dock på minst 10- respektive 20-faldigt högre exponering av GS-331007 hos patienter med ESRD jämfört med normala patienter 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 patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). I förhållande till patienter med normal leverfunktion var AUC<sub>0-24</sub> för sofosbuvir 126 % och 143 % högre vid måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion medan AUC<sub>0-24</sub> för GS-331007 var 18 % respektive 9 % högre. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter 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 (e avsnitt 4.2).

#### *Pediatrik population*

Exponeringar för sofosbuvir och GS-331007 hos ungdomar i åldern 12 till < 18 år var likartade med exponeringarna hos vuxna från fas 2/3-studier efter administrering av sofosbuvir (400 mg). Farmakokinetiken för sofosbuvir och GS-331007 har inte fastställts hos pediatrika patienter < 12 år.

#### 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**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irland

## **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

Datum för den senaste förnyelsen:

## **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 tillverkningsatts

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**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen 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.
- **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 BURK 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 burkar 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 Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sovaldi [endast yttre förpackning]

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## **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 och ungdomar från 12 år upp till 18 år.

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 för behandling av hepatit C. 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 med 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 för behandling av hepatit C (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 under 12 år. Användning av Sovaldi hos barn och ungdomar under 12 år 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.

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.

Tala med din läkare om att ta 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).
- Rifapentin (ett läkemedel som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos).

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.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på vilka läkemedel som kan tas tillsammans med Sovaldi.

### 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 (400 mg) 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 burken 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 eventuella 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 burken 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 burk innehåller kiselgel (torkmedel) som måste förvaras i burken för att bidra till att skydda tablettorna. Torkmedlet finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga: Ytterkartonger innehållande 1 burk med 28 filmdragerade tabletter och 84 (3 burkar med 28) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

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