

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sovaldi 400 mg filmdragerade tabletter

Sovaldi 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sovaldi 400 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg sofosbuvir.

Sovaldi 200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg sofosbuvir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Sovaldi 400 mg filmdragerade tabletter

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

Sovaldi 200 mg filmdragerade tabletter

Gul, oval, filmdragerad tablett med de ungefärliga måtten 15 mm x 8 mm, präglad på den ena sidan med "GSI" och på den andra sidan med "200".

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 pediatrika patienter från 3 års ålder (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

Den rekommenderade dosen av Sovaldi hos pediatrika patienter från 3 års ålder är baserad på vikt (enligt beskrivning i tabell 2). Sovaldi ska tas med föda (se avsnitt 5.2).

Sovaldi orala granulat är tillgängliga för behandling av kronisk HCV-infektion hos pediatrika patienter från 3 års ålder, som har svårt att svälja filmdragerade tabletter. Se produktresumén för Sovaldi 150 mg eller 200 mg granulat

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 och pediatrika patienter som behandlas med kombinationsbehandling med Sovaldi

Patientpopulation*	Behandling	Behandlingstid
Vuxna patienter med CHC av genotyp 1, 4, 5 eller 6	Sovaldi + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 veckor ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirin ^c 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
Vuxna och pediatrika patienter från 3 års ålder, med CHC av genotyp 2	Sovaldi ^d + ribavirin ^{c, e}	12 veckor ^b
Vuxna patienter med CHC av genotyp 3	Sovaldi + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 veckor ^b
	Sovaldi + ribavirin ^c	24 veckor
Barn från 3 års ålder, med CHC av genotyp 3	Sovaldi ^d + ribavirin ^e	24 veckor
Vuxna patienter med CHC som väntar på levertransplantation	Sovaldi + ribavirin ^c	Till levertransplantation ^f

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

- För tidigare behandlade patienter med HCV-infektion av genotyp 1, finns inga data med kombinationen Sovaldi, ribavirin och peginterferon alfa (se avsnitt 4.4).
- 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).
- Vuxna: ribavirin baserat på kroppsvikt (< 75 kg = 1 000 mg och ≥ 75 kg = 1 200 mg), administrerat oralt fördelat på två doser tillsammans med föda.
- Se tabell 2 för viktbaserade doseringsrekommendationer för Sovaldi för pediatrika patienter från 3 års ålder.
- Se tabell 3 för viktbaserade doseringsrekommendationer för ribavirin för pediatrika patienter från 3 års ålder.
- Se Särskilda patientpopulationer – Patienter som väntar på levertransplantation nedan.

Tabell 2: Dosering för barn från 3 års ålder, som använder Sovaldi-tabletter*

Kroppsvikt (kg)	Dosering av Sovaldi-tabletter	Daglig dos av Sofosbuvir
≥ 35	en 400 mg tablett en gång om dagen eller två 200 mg tabletter en gång om dagen	400 mg/dag
17 till < 35	en 200 mg tablett en gång om dagen	200 mg/dag

* Sovaldi finns även tillgänglig som granulat för användning hos pediatrika patienter med CHC, från 3 års ålder (se avsnitt 5.1). Patienter som väger < 17 kg rekommenderas inte att ta tabletter. Se produktresumén för Sovaldi 150 mg eller 200 mg granulat

Hos pediatrika patienter från 3 års ålder rekommenderas följande ribavirindosering, där ribavirin är uppdelat i två dagliga doser och ges tillsammans med föda:

Tabell 3: Riktlinje för ribavirindosering vid administrering i kombination med Sovaldi för HCV-infekterade pediatrika patienter från 3 års ålder

Kroppsvikt (kg)	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 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 4 innehåller riktlinjer för ändringar och utsättning av dosen, baserade på patientens hemoglobinkoncentration och hjärtstatus.

Tabell 4: Riktlinje 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).

Dosändring för pediatrika patienter från 3 års ålder

Sänkning av dosen Sovaldi 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 forskrivningsinformationen för ribavirin för vägledning om dosändring eller utsättning.

Utsättning av dos

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

Kräkning och missade doser

Patienterna ska instrueras att om kräkning inträffar inom 2 timmar efter dosintag, ska en ytterligare dos tas. Om kräkning inträffar mer än 2 timmar efter dosintag, krävs ingen ytterligare dos. Dessa rekommendationer baseras på absorptionskinetiken för sofosbuvir och GS-331007, vilken talar för att merparten av dosen absorberas inom 2 timmar efter dosintag.

Vid glömd dos, som upptäcks inom 18 timmar efter den normala tidpunkten, ska patienter instrueras att ta dosen så snart som möjligt och patienter ska sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om det har gått mer än 18 timmar ska patienter 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.

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) och dialyskrävande terminal njursjukdom (ESRD). Sovaldi kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 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 vuxna 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 för vuxna. 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 i åldern < 3 år

Säkerhet och effekt för Sovaldi för barn i åldern < 3 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig administrering av läkemedel som är starka intestinala P-glykoprotein-(P-gp)-inducerare (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, och johannesört) 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

Livshotande fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när regimer som innehåller sofosbuvir används i kombination med amiodaron. Bradykardi har i allmänhet inträffat inom några timmar till några dagar men fall har också observerats efter längre tid, upp till två veckor efter påbörjad HCV-behandling.

Amiodaron får därför bara ges till patienter som får Sovaldi när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas en hjärtövervakning av patienten på sjukhus under de första 48 timmarna av samtidig administrering. Därefter ska övervakningen av hjärtfrekvensen ske dagligen på en öppenvårdsmottagning eller av patienterna själva, åtminstone under de första två veckorna av behandlingen.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska hjärtövervakning enligt ovanstående beskrivning även genomföras för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron under de senaste månaderna och som ska påbörja behandling med Sovaldi.

Alla patienter som samtidigt använder eller nyligen har använt amiodaron ska varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får dessa symtom.

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.

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. modafinil, oxkarbazepin och rifapentin) 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).

Användning till diabetespatienter

Diabetiker kan uppleva förbättrad blodsockerkontroll, som kan leda till symtomatisk hypoglykemi, efter att behandling av hepatit C-virus med direktverkande antivirala medel har inletts. Blodsockernivåerna hos diabetespatienter som påbörjar behandling med direktverkande antivirala medel ska övervakas noga, särskilt under de 3 första månaderna. Patienternas diabetesläkemedel ska justeras vid behov. Läkaren som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med direktverkande antivirala medel påbörjas.

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och hemodialyskrävande ESRD. Sovaldi kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2). När Sovaldi används i kombination med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, se även produktresumén för ribavirin för patienter med kreatininclearance ($CrCl$) $< 50 \text{ ml/min}$ (se även avsnitt 5.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

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

Direktverkande antivirala medels (DAA) påverkan på läkemedel som metaboliseras av levern

Farmakokinetiken för läkemedel som metaboliseras av levern (t.ex. immunsuppressiva medel såsom kalcineurinhämmare) kan påverkas av förändringar i leverfunktionen under DAA-behandling, relaterat till clearance av HCV-virus.

Övriga interaktioner

Information om läkemedelsinteraktioner för Sovaldi med eventuella samtidiga 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 _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi
ANALEPTIKA		
Modafinil	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi med modafinil förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Effekten på amiodaron- och sofosbuvirkoncentrationer är okänd.	Samtidig administrering av amiodaron och en behandling som innehåller sofosbuvir kan leda till allvarlig symtomatisk bradykardi. Använd endast om inga andra alternativ finns. Noga övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Sovaldi (se avsnitt 4.4 och 4.8).
ANTIKOAGULANTIA		
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.
ANTIEPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Sovaldi är kontraindicerat med fenobarbital och fenytoin (se avsnitt 4.3).
Karbamazepin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NA) (Induktion av P-gp)	Sovaldi är kontraindicerat med karbamazepin (se avsnitt 4.3).
Oxkarbazepin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	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).

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin ^f (600 mg engångsdos)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NA) (Induktion av P-gp)	Sovaldi är kontraindicerat med rifampicin (se avsnitt 4.3).
Rifabutin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (NA) <i>GS 331007</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (NA) (Induktion av P-gp)	Ingen dosjustering av Sovaldi krävs när rifabutin används samtidigt.
Rifapentin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi med rifapentin förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Sovaldi är kontraindicerat med johannesört (se avsnitt 4.3).
ANTIVIRALA HCV-LÄKEMEDEL: HCV-PROTEASHÄMMARE		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV eller BOC)	Det finns inga data om läkemedelsinteraktioner avseende samtidig administrering av Sovaldi med boceprevir eller telaprevir.

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

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

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

NA = ej tillgängligt/ej relevant

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/antikonception hos män och kvinnor

När Sovaldi används i kombination med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin måste oerhört stor försiktighet 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 ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infektioner och infestationer:</i>		
Vanliga	nasofaryngit	
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>		
Mycket vanliga	sänkt hemoglobin	anemi, neutropeni, minskat antal lymfocyter, minskat antal trombocyter
Vanliga	anemi	
<i>Metabolism och nutrition:</i>		
Mycket vanliga	minskad aptit ^d	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 bilirubinhalt i blodet	förhöjd bilirubinhalt 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, muskelsmärta
Vanliga	ledvärk, ryggvärk, muskelspasmer, muskelsmärta	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	bröstmärta, asteni

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. Minskad aptit identifierades som en biverkning av Sovaldi i kombination med ribavirin oral lösning hos pediatrika patienter från 3 till < 12 år

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtarytmier

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när regimer som innehåller sofosbuvir används i kombination med amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Hudsjukdomar

Okänd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom

Andra särskilda populationer

Samtidig infektion med hiv/HCV

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).

Patienter med nedsatt njurfunktion

I en öppen studie (studie 0154) administrerades sofosbuvir i en fast doskombination med ledipasvir till 18 patienter med genotyp 1 CHC och gravt nedsatt njurfunktion under 12 veckor. Säkerheten för sofosbuvir i en fast doskombination med antingen ledipasvir eller velpatasvir har studerats hos 154 patienter med dialyskrävande ESRD (studie 4062 och studie 4063). Under dessa förhållanden ökar exponeringen för sofosbuvirmetaboliten GS-331007 20-faldigt och överskrider de mängder vid vilka biverkningar har observerats i prekliniska prövningar. Det sågs ingen tydlig förhöjd frekvens av biverkningar och inget tydligt förhöjt antal dödsfall i denna begränsade uppsättning av kliniska säkerhetsdata, jämfört med vad som förväntas hos patienter med ESRD.

Levertransplanterade vuxna 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 för pediatrika patienter från 3 års ålder, baseras på data från 106 patienter som behandlades med Sovaldi och ribavirin i 12 veckor (patienter med genotyp 2) och 24 veckor (patienter med genotyp 3) i en öppen, klinisk fas 2-prövning. Inga biverkningar som är specifika för Sovaldi har identifierats. Biverkningarna som observerades överensstämde i allmänhet med de biverkningar som observerats i kliniska studier av Sovaldi plus ribavirin hos vuxna (se tabell 6). Minskad aptit observerades som en mycket vanlig biverkning av Sovaldi, när det gavs i kombination med ribavirin oral lösning till pediatrika patienter från 3 till <12 år.

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 understödjande 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_{50}) i intervallet 0,7 till 2,6 μ M. 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_{50}) av sofosbuvir mot fullängdsreplikoner från genotyp 1a, 1b, 2a, 3a och 4a på 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 respektive 0,04 μ M och EC_{50} -värdena av sofosbuvir mot chimära NS5B-kodande 1b-replikoner från genotyp 2b, 5a eller 6a på 0,014 till 0,015 μ M. Genomsnittligt \pm SD EC_{50} för sofosbuvir mot chimära NS5B-kodande replikoner från kliniska isolat var $0,068 \pm 0,024$ μ M för genotyp 1a (n = 67), $0,11 \pm 0,029$ μ M för genotyp 1b (n = 29), $0,035 \pm 0,018$ μ M för genotyp 2 (n = 15) och $0,085 \pm 0,034$ μ M för genotyp 3a (n = 106). I dessa analyser var den virushämmande aktiviteten *in vitro* för sofosbuvir mot de mindre vanliga genotyperna 4, 5 och 6 likartad den som observerades för genotyp 1, 2 och 3.

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

Resistens

I cellodling

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

I kliniska studier – 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. Den sofosbuvir-associerade resistenssubstitutionen S282T kunde inte påvisas med djupsekvensering eller populationssekvensering hos någon av dessa patienter. S282T-substitution i NS5B påvisades i en försöksperson som fick monoterapi med Sovaldi i en fas 2-studie. Denna försöksperson hade <1 % HCV S282T vid baseline och utvecklade S282T (>99 %) 4 veckor efter behandling vilket resulterade i en 13,5-faldig förändring av sofosbuvir EC₅₀ och försämrade virusets replikationskapacitet. S282T-substitutionen omvandlades till vildtyp under de följande 8 veckorna och kunde inte längre påvisas med djupsekvensering 12 veckor efter behandling.

Två NS5B-substitutioner, L159F och V321A, påvisades i recidivprover tagna efter behandling från flera 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 behandlings svar. 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

Närvaron av NS5B RAV påverkade inte behandlingsutfallet. Alla patienter med NS5B nukleosidhämmare RAVs vid baseline uppnådde SVR efter behandling med sofosbuvir.

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/m² (intervall: 18 till 56 kg/m²), 78 % hade HCV-RNA vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 17 % hade cirros, 89 % hade HCV av genotyp 1 och 11 % hade HCV av genotyp 4, 5 eller 6. Tabell 7 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgruppen med sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 7: Svarsfrekvens i studien NEUTRINO

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

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

SVR12-frekvenserna var likartat höga hos 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 log₁₀ IE/ml *kontra* ≥ 6 log₁₀ 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/m² (intervall: 17 till 52 kg/m²), 57 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 20 % hade cirros, 72 % hade HCV av genotyp 3. Tabell 9 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin och peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 9: Svarsfrekvens i studien FISSION

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

a. Effektanalysen omfattar 3 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.

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

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

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

a. Effektanalysen omfattar 3 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/m² (intervall: 18 till 53 kg/m²), 70 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 16 % hade cirros, 49 % hade HCV av genotyp 3. Andelen 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 svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin och placebo.

Tabell 11: Svarsfrekvenser i studien POSITRON

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

a. Nämnare för recidiv är antalet 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 12 veckor	
	Genotyp 2 (n = 109)	Genotyp 3 (n = 98)
Cirros		
Nej	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Ja	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Interferonklassificering		
Olämplig	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Intolerant	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Ovillig	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Tidigare behandlade vuxna – FUSION (studie 108)

FUSION var en randomiserad, dubbelblind studie som utvärderade 12 eller 16 veckors behandling med sofosbuvir och ribavirin hos 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/m² (intervall: 19 till 44 kg/m²), 73 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 34 % hade cirros, 63 % hade HCV av genotyp 3, 75 % hade recidiverat tidigare. Tabell 13 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor och 16 veckor.

Tabell 13: Svarsfrekvens i studien FUSION

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

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

Behandlingsnaiva och tidigare behandlade vuxna – VALENCE (studie 133)

VALENCE är en fas 3-studie som utvärderade sofosbuvir i kombination med ribavirin baserat på kroppsvikt för behandling av HCV-infektion av genotyp 2 eller 3 i behandlingsnaiva 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/m² (intervall: 17 till 44 kg/m²), genomsnittlig HCV-RNA-nivå vid baseline var 6,4 log₁₀ IE/ml, 21 % hade cirros, 78 % hade HCV av genotyp 3, 65 % hade recidiverat tidigare. Tabell 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 SOF+RBV 12 veckor (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 12 veckor (n = 11)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 veckor (n = 250)
Totalt SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Resultat för patienter utan SVR12			
Virologisk svikt under behandling	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Recidiv ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Övrigt ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

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

Konkordans mellan SVR12 veckor respektive 24 veckor efter behandling

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

Klinisk effekt och säkerhet i särskilda populationer

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/mm³ eller hade virologiskt undertryckt hiv-1 med ett CD4+-celltal > 200 celler/mm³. 95 % av patienterna fick antiretroviral behandling vid tiden för inskrivning i studien. Preliminära SVR12-data är tillgängliga för 210 patienter.

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

Tabell 17: Svarsfrekvenser i studien PHOTON-1

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

a. Nämnare för recidiv är antalet 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

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

BN = behandlingsnaiva; BE = behandlingserfarna.

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

	Vecka 12 efter transplantation (pTVR)^b
Virologiskt svar hos utvärderbara patienter ^a	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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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

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

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

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

Tabell 21: Resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier av HCV-infektion av genotyp 2

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

n = antal 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)

Patientpopulation (Studienummer/-namn)	Behandlingsregim/-tid	Subgrupp	SVR12-frekvens-% (n/N)
Behandlingserfarna (VALENCE)	SOF+RBV 24 veckor	Totalt	77 % (112/145)
		Ingen cirros	85 % (85/100)
		Cirros	60 % (27/45)
Behandlingsnaiva samtidigt infekterade med hiv (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 veckor	Totalt	67 % (28/42)
		Ingen cirros	67 % (24/36)
		Cirros	67 % (4/6)
Behandlingserfarna samtidigt infekterade med hiv (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 veckor	Totalt ^a	92 % (12/13)
		Ingen cirros ^a	100 % (8/8)
		Cirros ^a	80 % (4/5)
Behandlingsnaiva (ELECTRON ^b och PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 veckor	Totalt ^c	97 % (38/39)
Behandlingserfarna (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 veckor	Totalt	83 % (20/24)
		Ingen cirros	83 % (10/12)
		Cirros	83 % (10/12)

n = antal 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.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studie 0154 var en öppen klinisk studie som utvärderade säkerhet och effekt i en 24 veckors behandling med sofosbuvir i kombination med ribavirin för 20 patienter infekterade med HCV av genotyp 1 eller 3 och gravt nedsatt njurfunktion som inte krävde dialys. Efter behandlingen med sofosbuvir 200 mg eller 400 mg i kombination med ribavirin var andelen SVR12 hos patienterna med ESRD 40 % respektive 60 %. Säkerheten och effekten för 18 patienter infekterade med HCV av genotyp 1 och gravt nedsatt njurfunktion som inte krävde dialys studerades även i en 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir i studie 0154. Vid baseline hade två patienter cirros och eGFR var i genomsnitt 24,9 ml/min (intervall: 9,0-39,6). SVR12 uppnåddes hos 100 % av patienterna (18/18) som hade behandlats med ledipasvir/sofosbuvir.

Studie 4063 var en öppen studie i vilken en fast doskombination av sofosbuvir och ledipasvir utvärderades hos 95 patienter med HCV-infektion och dialyskrävande ESRD. Andelen SVR för grupperna med 8, 12 och 24 veckors behandling av ledipasvir/sofosbuvir var 93 % (42/45), 100 % (31/31) respektive 79 % (15/19). Av de sju patienter som inte uppnådde SVR12 fanns ingen som upplevde virologisk svikt eller återfall.

Studie 4062 var en öppen studie i vilken en fast doskombination av sofosbuvir och velpatasvir utvärderades hos 59 patienter med HCV-infektion och dialyskrävande ESRD. Andelen SVR var 95 % (56/59). Av de tre patienter som inte uppnådde SVR12 hade en fullföljt behandlingen sofosbuvir med velpatasvir och fått återfall.

Pediatrik population

Effekten av sofosbuvir hos HCV-infekterade patienter från 3 års ålder, utvärderades i en öppen, klinisk fas 2-prövning som rekryterade 106 patienter med kronisk HCV-infektion av genotyp 2 (n = 31) eller

genotyp 3 (n = 75). Patienter med HCV-infektion av genotyp 2 eller 3 i prövningen behandlades med sofosbuvir i kombination med ribavirin i 12 respektive 24 veckor.

Patienter i åldern 12 till < 18 år:

Sofosbuvir utvärderades hos 52 patienter från 12 till < 18 år, med HCV-infektion av genotyp 2 (n = 13) eller genotyp 3 (n = 39). Medianåldern var 15 år (intervall: 12 till 17), 40 % av patienterna var kvinnor, 90 % var vita, 4 % var svarta, och 2 % var asiater; 4 % var av latinamerikanskt ursprung, medelvikten var 60,4 kg (intervall: 29,6 till 75,6 kg); 17 % var behandlingserfarna; 65 % hade HCV RNA-nivåer högre än eller lika med 800 000 IU/ml vid baseline, och inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (69 %) hade infekterats genom vertikal överföring.

SVR12-frekvensen var 98 % totalt (100 % [13/13] hos patienter med genotyp 2 och 97 % [38/39] hos patienter med genotyp 3. Ingen patient fick virologisk svikt eller återfall under behandlingen; en patient med HCV-infektion av genotyp 3 fick SVR4, men återkom inte för SVR12-besöket.

Patienter i åldern 6 till < 12 år:

Sofosbuvir utvärderades hos 41 patienter från 6 till < 12 år, med HCV-infektion av genotyp 2 (n = 13) eller genotyp 3 (n = 28). Medianåldern var 9 år (intervall: 6 till 11), 73 % av patienterna var kvinnor, 71 % var vita och 20 % var asiater; 15 % var av latinamerikanskt ursprung, medelvikten var 33,7 kg (intervall: 15,1 till 80,0 kg); 98 % var behandlingsnaiva; 46 % hade HCV RNA-nivåer högre än eller lika med 800 000 IU/ml vid baseline, och inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (98 %) hade infekterats genom vertikal överföring.

SVR12-frekvensen var 100 % (100 % [13/13] hos patienter med genotyp 2 och 100 % [28/28] hos patienter med genotyp 3). Inga patienter fick virologisk svikt eller recidiv under behandlingen.

Patienter i åldern 3 till < 6 år:

Sofosbuvir utvärderades hos 13 patienter från 3 till < 6 år, med HCV-infektion av genotyp 2 (n = 5) eller genotyp 3 (n = 8). Medianåldern var 4 år (intervall: 3 till 5), 77 % av patienterna var kvinnor, 69 % var vita, 8 % var svarta, och 8 % var asiater; 8 % var av latinamerikanskt ursprung, medelvikten var 16,8 kg (intervall: 13,0 till 19,2 kg); 100 % var behandlingsnaiva; 23 % hade HCV RNA-nivåer högre än eller lika med 800 000 IU/ml vid baseline, och inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (85 %) hade infekterats genom vertikal överföring.

SVR12-frekvensen var 92 % totalt (80 % [4/5] hos patienter med genotyp 2 och 100 % [8/8] hos patienter med genotyp 3). Inga patienter fick virologisk svikt eller återfall under behandlingen; en patient med HCV-infektion av genotyp 2 avbröt studiebehandlingen i förtid efter tre dagar på grund av onormal smak av läkemedlet, och återkom inte för besöket efter behandlingen vecka 12.

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 AUC₀₋₂₄ vid steady state för sofosbuvir och GS-331007 1 010 ng•tim/ml respektive 7 200 ng•tim/ml. I förhållande till friska försökspersoner (n = 284) var AUC₀₋₂₄ för sofosbuvir och GS-331007 57 % högre respektive 39 % lägre hos HCV-infekterade 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 [¹⁴C]-sofosbuvir till friska försökspersoner var blod:plasma-kvoten för ¹⁴C-radioaktivitet cirka 0,7.

Metabolism

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

Eliminering

Efter en engångsdos på 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir var den genomsnittliga totala återvinningen större än 92 %, varav cirka 80 % återfanns i urin, 14 % i feces och 2,5 % i utandningsluft. Merparten av den del av sofosbuvirdosen som återfanns i urin förelåg som GS-331007 (78 %) medan 3,5 % återfanns 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. Svartsfrekvenserna som observerades för patienter över 65 år var likartade dem för yngre patienter i samtliga behandlingsgrupper.

Nedsatt njurfunktion

I tabell 24 ges en sammanfattning av hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen för sofosbuvir och GS-331007, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion, se beskrivning i nedanstående text.

Tabell 24: Hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen (AUC) för sofosbuvir och GS-331007 jämfört med försökspersoner som har normal njurfunktion

	HCV-negativa patienter					Patienter infekterade med HCV	
	Lätt nedsatt njurfunkt (eGFR ≥ 50 och < 80 ml/min/1,73 m ²)	Måttligt nedsatt njurfunkt (eGFR ≥ 30 och < 50 ml/min/1,73 m ²)	Gravt nedsatt njurfunkt (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD		Gravt nedsatt njurfunkt (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD
				Dosering 1 tim före dialys	Dosering 1 tim efter dialys		
Sofosbuvir	1,6 x ↑	2,1 x ↑	2,7 x ↑	1,3 x ↑	1,6 x ↑	~ 2 x ↑	1,9 x ↑
GS-331007	1,6 x ↑	1,9 x ↑	5,5 x ↑	≥ 10 x ↑	≥ 20 x ↑	~ 7 x ↑	21 x ↑

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades hos HCV-negativa vuxna patienter med lätt (eGFR ≥ 50 och < 80 ml/min/1,73 m²), måttligt (eGFR ≥ 30 och < 50 ml/min/1,73 m²), gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) och patienter med hemodialyskrävande ESRD efter en engångsdos på 400 mg sofosbuvir, i förhållande till vuxna patienter med normal njurfunktion (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 avlägsnas effektivt genom hemodialys med en extraktionskoefficient på ungefär 53 %. Efter en engångsdos med 400 mg sofosbuvir avlägsnades 18 % av den administrerade dosen sofosbuvir efter fyra timmars hemodialys.

Hos HCV-infekterade, vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion, som behandlades med sofosbuvir 200 mg med ribavirin (n = 10) eller sofosbuvir 400 mg med ribavirin (n = 10) i 24 veckor eller ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) i 12 veckor, stämde farmakokinetiken för sofosbuvir och GS-331007 överens med vad som observerats hos HCV-negativa vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken för sofosbuvir och GS-331007 studerades hos HCV-infekterade vuxna patienter med dialyskrävande ESRD, som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) i 8, 12 eller 24 veckor eller med sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) i 12 veckor, och jämfördes med patienter utan nedsatt njurfunktion i fas 2-/3-prövningarna av ledipasvir/sofosbuvir och av sofosbuvir/velpatasvir (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades efter 7 dagars dosering av 400 mg sofosbuvir hos HCV-infekterade vuxna patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). I förhållande till patienter med normal leverfunktion var AUC₀₋₂₄ för sofosbuvir 126 % och 143 % högre vid måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion medan AUC₀₋₂₄ för GS-331007 var 18 % respektive 9 % högre. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade vuxna 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 (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Exponeringar för sofosbuvir och GS-331007 hos pediatrika patienter från 3 års ålder, liknade exponeringarna hos vuxna från fas 2/3-studier efter administrering av sofosbuvir. Farmakokinetiken för sofosbuvir och GS-331007 har inte fastställts hos pediatrika patienter < 3 år (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Effekt, vad beträffar snabbt virologiskt svar, har visats korrelera med exponering för både sofosbuvir och GS-331007. Däremot har 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 råtta och hund orsakade höga doser av 1:1 diastereomisk blandning biverkningar i lever (hund), hjärta (råtta) 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 (råtta) 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 (råtta) 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 råtta visade inte någon karcinogen potential hos sofosbuvir givet i doser upp till 600 mg/kg/dag i mus och 750 mg/kg/dag i råtta. Exponering för sofosbuvir i GS-331007 i dessa studier var upp till 30 gånger (mus) och 15 gånger (råtta) högre än den kliniska exponeringen på 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir hade inga effekter på embryofetal livsduglighet eller på fertilitet hos råtta och var icke-teratogent i tillväxtstudier på råtta och kanin. Inga biverkningar på beteende, reproduktion eller utveckling hos avkomman i råtta rapporterades. I kaninstudier var exponering för sofosbuvir 9 gånger den förväntade kliniska exponeringen. I rättstudierna 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
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid
Makrogol
Talk
Gul järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

6 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sovaldi 400 mg tabletter tillhandahålls i burkar av högdensitetspolyetylen (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropylen, innehållande 28 filmdragerade tabletter med kiselgel som torkmedel och polyester spiral.

Sovaldi 200 mg tabletter tillhandahålls i burkar av högdensitetspolyetylen (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropylen, innehållande 28 filmdragerade tabletter och polyester spiral.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:

- ytterkartonger innehållande 1 burk med 28 filmdragerade tabletter
- och endast för 400 mg tabletterna: 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
EU/1/13/894/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 januari 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 17 september 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sovaldi 150 mg dragerat granulat i dospåse
Sovaldi 200 mg dragerat granulat i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sovaldi 150 mg dragerat granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 150 mg sofosbuvir.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 150 mg dospåse innehåller 173 mg laktos (som monohydrat).

Sovaldi 200 mg dragerat granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 200 mg sofosbuvir.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 200 mg dospåse innehåller 231 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dragerat granulat i dospåse.

Vita till benvita dragerat granulat i dospåse.

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 pediatrika patienter från 3 års ålder (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

Den rekommenderade dosen av Sovaldi hos pediatrika patienter från 3 års ålder är baserad på vikt (enligt beskrivning i Tabell 2). Sovaldi ska tas 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 och pediatrika patienter som behandlas med kombinationsbehandling med Sovaldi

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

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

- För tidigare behandlade patienter med HCV-infektion av genotyp 1, finns inga data med kombinationen Sovaldi, ribavirin och peginterferon alfa (se avsnitt 4.4).
- 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. framskriden fibros/cirros, höga viruskoncentrationer vid baseline, svart etnicitet, IL28B icke-CC-genotyp, tidigare uteblivet svar på behandling med peginterferon alfa och ribavirin).
- Vuxna: ribavirin baserat på kroppsvikt (< 75 kg = 1 000 mg och ≥ 75 kg = 1 200 mg), administrerat oralt fördelat på två doser tillsammans med föda. Pediatrika patienter: för doseringsrekommendationer för ribavirin, se tabell 3 nedan.
- Se tabell 2 för viktbaserade doseringsrekommendationer för Sovaldi för pediatrika patienter från 3 års ålder.
- Se tabell 3 för viktbaserade doseringsrekommendationer för ribavirin för pediatrika patienter från 3 års ålder.
- Se Särskilda patientpopulationer – Patienter som väntar på levertransplantation nedan.

Tabell 2: Dosering för pediatrika patienter från 3 års ålder, som använder Sovaldi orala granulat*

Kroppsvikt (kg)	Dosering av Sovaldi orala granulat	Daglig dos av Sofosbuvir
≥ 35	två 200 mg dospåsar med granulat en gång om dagen	400 mg/dag
17 till < 35	en 200 mg dospåse med granulat en gång om dagen	200 mg/dag
< 17	en 150 mg dospåse med granulat en gång om dagen	150 mg/dag

* Sovaldi finns även tillgänglig som filmdragerad tablett för användning hos pediatrika patienter med CHC, från 3 års ålder (se avsnitt 5.1). Se produktresumén för Sovaldi 200 mg eller 400 mg tabletter.

Hos pediatrika patienter från 3 års ålder rekommenderas följande ribavirindosering, där ribavirin är uppdelat i två dagliga doser och ges tillsammans med föda:

Tabell 3: Riktlinje för ribavirindosering vid administrering i kombination med Sovaldi för HCV-infekterade pediatrika patienter från 3 års ålder

Kroppsvikt (kg)	Ribavirindos*
< 47	15 mg/kg/dag
47–49	600 mg/dag
50–65	800 mg/dag
66–80	1 000 mg/dag
> 81	1 200 mg/dag

* Den dagliga dosen av ribavirin är viktbaserad och administreras oralt fördelat på två dostillfällen 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 4 innehåller riktlinjer för ändringar och utsättning av dosen, baserade på patientens hemoglobinkoncentration och hjärtstatus.

Tabell 4: Riktlinje 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).

Dosändring för pediatrika patienter från 3 års ålder

Sänkning av dosen Sovaldi 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 dosering

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

Patienter ska instrueras att om kräkning inträffar inom 2 timmar efter dosintag, ska en ytterligare dos tas. Om kräkning inträffar mer än 2 timmar efter dosintag, krävs ingen ytterligare dos. Dessa rekommendationer baseras på absorptionskinetiken för sofosbuvir och GS-331007, vilken talar för att merparten av dosen absorberas inom 2 timmar efter dosintag.

Vid glömd dos, som upptäcks inom 18 timmar efter den normala tidpunkten, ska patienter instrueras att ta dosen så snart som möjligt och patienter ska sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om det har gått mer än 18 timmar ska patienter 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.

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) och dialyskrävande terminal njursjukdom (ESRD). Sovaldi kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 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 vuxna 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 för vuxna. Om startdosen ribavirin tolereras väl kan dosen titreras upp till maximalt 1 000-1 200 mg dagligen (1 000 mg för patienter som väger < 75 kg och 1 200 mg för patienter som väger ≥ 75 kg). Om startdosen ribavirin inte tolereras väl ska dosen reduceras enligt klinisk indikation baserat på hemoglobinnivåer (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population i åldern < 3 år

Säkerhet och effekt för Sovaldi för barn och ungdomar i åldern < 3 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

Sovaldi måste tas strax innan föda strax efter föda, eller tillsammans med föda.

För att underlätta nedsväljning av Sovaldi oralt granulat kan föda eller vatten användas enligt beskrivningen nedan. Alternativt kan Sovaldi sväljas ned utan föda eller vatten.

Ta Sovaldi-granulat med föda för att hjälpa till att svälja

Vid intag av granulatet med föda för att underlätta nedsväljning, bör patienterna instrueras att strö över granulaten på en eller flera skedar med icke-sur, mjuk föda vid eller under rumstemperatur. Patienter ska instrueras att ta Sovaldigranulat inom 30 minuter efter att det försiktigt blandats med föda, och att svälja hela innehållet utan att tugga, för att undvika en bitter smak. Exempel på icke-sura livsmedel inkluderar chokladsås, potatismos och glass.

Ta Sovaldi-granulat med vatten för att hjälpa till att svälja

Vid intag med vatten, ska patienterna instrueras att granulaten kan tas direkt i munnen och sväljas ned med vatten.

Ta Sovaldi-granulat utan föda eller vatten

Vid intag utan föda eller vatten, ska patienterna instrueras att granulatet kan tas direkt i munnen och sväljas ned. Patienterna ska instrueras att svälja hela innehållet utan att tugga (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 starka intestinala P-glykoprotein-(P-gp)-inducerare (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, och johannesört) 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

Livshotande fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när regimer som innehåller sofosbuvir används i kombination med amiodaron. Bradykardi har i allmänhet inträffat inom några timmar till några dagar men fall har också observerats efter längre tid, upp till två veckor efter påbörjad HCV-behandling.

Amiodaron får bara ges till patienter som får Sovaldi när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas en hjärtövervakning av patienten på sjukhus under de första 48 timmarna av samtidig administrering. Därefter ska övervakningen av hjärtfrekvensen ske dagligen på en öppenvårdsmottagning eller av patienterna själva, åtminstone under de första två veckorna av behandlingen.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska hjärtövervakning enligt ovanstående beskrivning även genomföras för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron under de senaste månaderna och som ska påbörja behandling med Sovaldi.

Alla patienter som samtidigt använder eller nyligen har använt amiodaron ska varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får dessa symtom.

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.

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. modafinil, oxkarbazepin och rifapentin) 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).

Användning till diabetespatienter

Diabetiker kan uppleva förbättrad blodsockerkontroll, som kan leda till symtomatisk hypoglykemi, efter att behandling av hepatit C-virus med direktverkande antivirala medel har inletts. Blodsockernivåerna hos diabetespatienter som påbörjar behandling med direktverkande antivirala medel ska övervakas noga, särskilt under de tre första månaderna. Patienternas diabetesläkemedel ska justeras vid behov. Läkaren som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med direktverkande antivirala medel påbörjas.

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och hemodialyskrävande ESRD. Sovaldi kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2). När Sovaldi används i kombination med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, se även produktresumén för ribavirin för patienter med kreatininclearance ($CrCl$) $< 50 \text{ ml/min}$ (se även avsnitt 5.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

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

Direktverkande antivirala medels (DAA) påverkan på läkemedel som metaboliseras av levern

Farmakokinetiken för läkemedel som metaboliseras av levern (t.ex. immunsuppressiva medel såsom kalcineurinhämmare) kan påverkas av förändringar i leverfunktionen under DAA-behandling, relaterat till clearance av HCV-virus.

Övriga interaktioner

Information om läkemedelsinteraktioner för Sovaldi med eventuella samtidiga läkemedel sammanfattas i tabell 5 nedan (där 90 % konfidensintervall (KI) för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärdena ligger inom "↔", ligger över "↑" eller ligger 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 _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi
ANALEPTIKA		
Modafinil	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi med modafinil förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Effekt på amiodaron- och sofosbuvirkoncentrationer är okänd.	Samtidig administrering av amiodaron och en behandling som innehåller sofosbuvir kan leda till allvarlig symtomatisk bradykardi. Använd endast om inga andra alternativ finns. Noggrann övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Sovaldi (se avsnitt 4.4 och 4.8).
ANTIKOAGULANTIA		
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.
ANTIPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Sovaldi är kontraindicerat med fenobarbital och fenytoin (se avsnitt 4.3).
Karbamazepin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C _{min} (NA) (Induktion av P-gp)	Sovaldi är kontraindicerat med karbamazepin (se avsnitt 4.3).
Oxkarbazepin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi med oxkarbazepin förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin ^f (600 mg engångsdos)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C _{min} (NA) (Induktion av P-gp)	Sovaldi är kontraindicerat med rifampicin (se avsnitt 4.3).

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi
Rifabutin	<p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C_{min} (NA)</p> <p>GS 331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C_{min} (NA)</p> <p>(Induktion av P-gp)</p>	Ingen dosjustering av Sovaldi krävs när rifabutin används samtidigt.
Rifapentin	<p>Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induktion av P-gp)</p>	Samtidig administrering av Sovaldi med rifapentin förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört	<p>Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induktion av P-gp)</p>	Sovaldi är kontraindicerat med johannesört (se avsnitt 4.3).
ANTIVIRALA HCV-LÄKEMEDEL: HCV-PROTEASHÄMMARE		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	<p>Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV eller BOC)</p>	Det finns inga data om läkemedelsinteraktioner avseende samtidig administrering av Sovaldi med boceprevir eller telaprevir.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon ^f (underhållsbehandling med metadon [30 till 130 mg dagligen])	<p><i>R-metadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77, 1,14)</p> <p><i>S-metadon</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74, 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00, 1,69) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89, 1,22) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller metadon krävs när sofosbuvir och metadon används samtidigt.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin ^e (600 mg engångsdos)	<p><i>Ciklosporin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller ciklosporin krävs vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan noggrann övervakning och potentiell dosjustering av ciklosporin behövas.
Takrolimus ^e (5 mg engångsdos)	<p><i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59, 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84, 1,40) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller takrolimus krävs vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan noggrann övervakning och potentiell dosjustering av takrolimus behövas.
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: OMVÄNDA TRANSKRIPTASHÄMMARE		
Efavirenz ^f (600 mg en gång dagligen) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85, 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91, 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller efavirenz krävs när sofosbuvir och efavirenz används samtidigt.
Emtricitabin ^f (200 mg en gång dagligen) ^d	<p><i>Emtricitabin</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98, 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller emtricitabin krävs när sofosbuvir och emtricitabin används samtidigt.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi
Tenofovirdisoproxil ^f (245 mg en gång dagligen) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08, 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91, 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller tenofovirdisoproxil krävs när sofosbuvir och tenofovirdisoproxil används samtidigt.
Rilpivirin ^f (25 mg en gång dagligen)	<p><i>Rilpivirin</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97, 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94, 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90, 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,04) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller rilpivirin krävs när sofosbuvir och rilpivirin används samtidigt.
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE		
Darunavir bostrat med ritonavir ^f (800/100 mg en gång dagligen)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78, 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller darunavir (ritonavirbostrat) krävs när sofosbuvir och darunavir används samtidigt.
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: INTEGRASHÄMMARE		
Raltegravir ^f (400 mg två gånger dagligen)	<p><i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99, 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08) C_{min} (NA)</p>	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller raltegravir krävs när sofosbuvir och raltegravir används samtidigt.

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

NA = ej tillgängligt/ej relevant

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/antikonception hos män och kvinnor

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

Graviditet

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

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Inga effekter på fosterutveckling har observerats i 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 ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infektioner och infestationer:</i>		
Vanliga	nasofaryngit	
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>		
Mycket vanliga	sänkt hemoglobin	anemi, neutropeni, minskat antal lymfocyter, minskat antal trombocyter
Vanliga	anemi	
<i>Metabolism och nutrition:</i>		
Mycket vanliga	minskad aptit ^d	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>		

Frekvens	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
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, muskelvärk
Vanliga	ledvärk, ryggvärk, muskelspasmer, muskelvärk	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; d. Minskad aptit identifierades som en biverkning av Sovaldi i kombination med ribavirin oral lösning hos pediatrika patienter från 3 till < 12 år

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtarytmier

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när regimer som innehåller sofosbuvir används i kombination med amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Hudsjukdomar

Okänd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom

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).

Patienter med nedsatt njurfunktion

I en öppen studie (studie 0154) administrerades sofosbuvir i en fast doskombination med ledipasvir till 18 patienter med genotyp 1 CHC och gravt nedsatt njurfunktion under 12 veckor. Säkerheten för sofosbuvir i en fast doskombination med antingen ledipasvir eller velpatasvir har studerats hos 154 patienter med dialyskrävande ESRD (studie 4062 och studie 4063). Under dessa förhållanden ökar exponeringen för sofosbuvirmetaboliten GS-331007 20-faldigt och överskrider de mängder vid vilka biverkningar har observerats i prekliniska prövningar. Det sågs ingen tydlig förhöjd frekvens av biverkningar och inget tydligt förhöjt antal dödsfall i denna begränsade uppsättning av kliniska säkerhetsdata, jämfört med vad som förväntas hos patienter med ESRD.

Levertransplanterade vuxna 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.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Sovaldi hos pediatrika patienter från 3 års ålder, baseras på data från 106 patienter som behandlades med Sovaldi och ribavirin i 12 veckor (patienter med genotyp 2) och 24 veckor (patienter med genotyp 3) i en öppen, klinisk fas 2-prövning. Inga biverkningar som är specifika för Sovaldi har identifierats. Biverkningarna som observerades överensstämde i allmänhet med de biverkningar som observerats i kliniska studier av Sovaldi plus ribavirin hos vuxna (se tabell 6). Minskad aptit observerades som en mycket vanlig biverkning av Sovaldi, när det gavs i kombination med ribavirin oral lösning till pediatrika patienter från 3 till <12 år.

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 understödjande 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 % (IC₅₀) i intervallet 0,7 till 2,6 µM. GS-461203 (den aktiva metaboliten för sofosbuvir) hämmar inte humant DNA- och RNA-polymeras och inte heller mitokondriskt RNA-polymeras.

Antiviral aktivitet

I HCV-replikonanalyser låg värdena för effektiv koncentration (EC_{50}) 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_{50} -värdena av sofosbuvir mot chimära NS5B-kodande 1b-replikoner från genotyp 2b, 5a eller 6a på 0,014 till 0,015 μM . Genomsnittligt \pm SD EC_{50} för sofosbuvir mot chimära NS5B-kodande replikoner från kliniska isolat var $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$ för genotyp 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$ för genotyp 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ för genotyp 2 ($n = 15$) och $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ för genotyp 3a ($n = 106$). I dessa analyser var den virushämmande aktiviteten *in vitro* för sofosbuvir mot de mindre vanliga genotyperna 4, 5 och 6 likartad den som observerades för genotyp 1, 2 och 3.

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

Resistens

I cellodling

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

I kliniska studier – 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. Den sofosbuvir-associerade resistenssubstitutionen S282T kunde inte påvisas med djupsekvensering eller populationssekvensering hos någon av dessa patienter. 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_{50} 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

Närvaron av NS5B RAV påverkade inte behandlingsutfallet. Alla patienter med NS5B nukleosidhämmare RAVs vid baseline uppnådde SVR efter behandling med sofosbuvir.

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/m² (intervall: 18 till 56 kg/m²), 78 % hade HCV-RNA vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 17 % hade cirros, 89 % hade HCV av genotyp 1 och 11 % hade HCV av genotyp 4, 5 eller 6. Tabell 7 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgruppen med sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 7: Svarsfrekvens i studien NEUTRINO

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

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

SVR12-frekvenserna var likartat höga hos 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 log₁₀ IE/ml *kontra* ≥ 6 log₁₀ 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/m² (intervall: 17 till 52 kg/m²), 57 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 20 % hade cirros, 72 % hade HCV av genotyp 3. Tabell 9 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin och peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 9: Svarsfrekvens i studien FISSION

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

a. Effektanalysen omfattar 3 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.

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

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

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

a. Effektanalysen omfattar 3 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/m² (intervall: 18 till 53 kg/m²), 70 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 16 % hade cirros, 49 % hade HCV av genotyp 3. Andelen 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 svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin och placebo.

Tabell 11: Svarsfrekvenser i studien POSITRON

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

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

Tidigare behandlade vuxna – FUSION (studie 108)

FUSION var en randomiserad, dubbelblind studie som utvärderade 12 eller 16 veckors behandling med sofosbuvir och ribavirin hos 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/m² (intervall: 19 till 44 kg/m²), 73 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 34 % hade cirros, 63 % hade HCV av genotyp 3, 75 % hade recidiverat tidigare. Tabell 13 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor och 16 veckor.

Tabell 13: Svarsfrekvens i studien FUSION

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

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

Behandlingsnaiva och tidigare behandlade vuxna – VALENCE (studie 133)

VALENCE är en fas 3-studie som utvärderade sofosbuvir i kombination med ribavirin baserat på kroppsvikt för behandling av HCV-infektion av genotyp 2 eller 3 i behandlingsnaiva 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 och ribavirin med placebo under 12 veckor. Baserat på data som framkom, 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/m² (intervall: 17 till 44 kg/m²), genomsnittlig HCV-RNA-nivå vid baseline var 6,4 log₁₀ IE/ml, 21 % hade cirros, 78 % hade HCV av genotyp 3, 65 % hade recidiverat tidigare. Tabell 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 SOF+RBV 12 veckor (n = 73)	Genotyp 3 SOF+RBV 12 veckor (n = 11)	Genotyp 3 SOF+RBV 24 veckor (n = 250)
Totalt SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Resultat för patienter utan SVR12			
Virologisk svikt under behandling	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Recidiv ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Övrigt ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

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

Konkordans mellan SVR12 veckor respektive 24 veckor efter behandling

Konkordansen mellan SVR12 och SVR24 (SVR 24 veckor efter slutet av behandlingen) följt av behandling med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller 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/mm³ eller hade virologiskt undertryckt hiv-1 med ett CD4+-celltal > 200 celler/mm³. 95 % av patienterna fick antiretroviral behandling vid tiden för inskrivning i studien. Preliminära SVR12-data är tillgängliga för 210 patienter.

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

Tabell 17: Svarsfrekvenser i studien PHOTON-1

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

a. Nämnare för recidiv är antalet 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

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

BN = behandlingsnaiva; BE = behandlingserfarna.

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

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

a. Utvärderbara patienter definieras som de som hade uppnått den specificerade tidpunkten då interimanalysen utfördes.

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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

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

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

- 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).
- Dessa är explorativa fas 2-studier. Resultaten ska tolkas med försiktighet eftersom antalet försökspersoner är litet och SVR-frekvenserna kan ha påverkats av patienturvalet.
- Sammanfattade data från båda studier.

Tabell 21: Resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier av HCV-infektion av genotyp 2

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

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

a. Dessa data är preliminära.

b. Dessa 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)

Patientpopulation (Studienummer/-namn)	Behandlingsregim/-tid	Subgrupp	SVR12-frekvens-% (n/N)
Behandlingserfarna (VALENCE)	SOF+RBV 24 veckor	Totalt	77 % (112/145)
		Ingen cirros	85 % (85/100)
		Cirros	60 % (27/45)
Behandlingsnaiva samtidigt infekterade med hiv (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 veckor	Totalt	67 % (28/42)
		Ingen cirros	67 % (24/36)
		Cirros	67 % (4/6)
Behandlingserfarna samtidigt infekterade med hiv (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 veckor	Totalt ^a	92 % (12/13)
		Ingen cirros ^a	100 % (8/8)
		Cirros ^a	80 % (4/5)
Behandlingsnaiva (ELECTRON ^b och PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 veckor	Totalt ^c	97 % (38/39)
Behandlingserfarna (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 veckor	Totalt	83 % (20/24)
		Ingen cirros	83 % (10/12)
		Cirros	83 % (10/12)

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

a. Dessa data är preliminära.

b. Dessa 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.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studie 0154 var en öppen klinisk studie som utvärderade säkerhet och effekt i en 24 veckors behandling med sofosbuvir i kombination med ribavirin för 20 patienter infekterade med HCV av genotyp 1 eller 3 och gravt nedsatt njurfunktion som inte krävde dialys. Efter behandlingen med sofosbuvir 200 mg eller 400 mg i kombination med ribavirin var andelen SVR12 hos patienterna med ESRD 40 % respektive 60 %. Säkerheten och effekten för 18 patienter infekterade med HCV av genotyp 1 och gravt nedsatt njurfunktion som inte krävde dialys studerades även i en 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir i studie 0154. Vid baseline hade två patienter cirros och eGFR var i genomsnitt 24,9 ml/min (intervall: 9,0-39,6). SVR12 uppnåddes hos 100 % av patienterna (18/18) som hade behandlats med ledipasvir/sofosbuvir.

Studie 4063 var en öppen studie i vilken en fast doskombination av sofosbuvir och ledipasvir utvärderades hos 95 patienter med HCV-infektion och dialyskrävande ESRD. Andelen SVR för grupperna med 8, 12 och 24 veckors behandling av ledipasvir/sofosbuvir var 93 % (42/45), 100 % (31/31) respektive 79 % (15/19). Av de sju patienter som inte uppnådde SVR12 fanns ingen som upplevde virologisk svikt eller återfall.

Studie 4062 var en öppen studie i vilken en fast doskombination av sofosbuvir och velpatasvir utvärderades hos 59 patienter med HCV-infektion och dialyskrävande ESRD. Andelen SVR var 95 % (56/59). Av de tre patienter som inte uppnådde SVR12 hade en fullföljt behandlingen sofosbuvir med velpatasvir och fått återfall.

Pediatrisk population

Effekten av sofosbuvir hos HCV-infekterade patienter från 3 års ålder, utvärderades i en öppen klinisk fas 2-prövning som rekryterade 106 patienter med kronisk HCV-infektion av genotyp 2 (n = 31) eller

genotyp 3 (n = 75). Patienter med HCV-infektion av genotyp 2 eller 3 i prövningen behandlades med sofosbuvir i kombination med ribavirin i 12 respektive 24 veckor.

Patienter i åldern 12 till < 18 år:

Sofosbuvir utvärderades hos 52 patienter från 12 till <18 år, med HCV-infektion av genotyp 2 (n = 13) eller genotyp 3 (n = 39). Medianåldern var 15 år (intervall: 12 till 17), 40 % av patienterna var kvinnor, 90 % var vita, 4 % var svarta, och 2 % var asiater; 4 % var av latinamerikanskt ursprung, medelvikten var 60,4 kg (intervall: 29,6 till 75,6 kg); 17 % var behandlingserfarna; 65 % hade HCV RNA-nivåer högre än eller lika med 800 000 IU/ml vid baseline, och inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (69 %) hade infekterats genom vertikal överföring.

SVR12-frekvensen var 98 % totalt (100 % [13/13] hos patienter med genotyp 2 och 97 % [38/39] hos patienter med genotyp 3. Ingen patient fick virologisk svikt eller återfall under behandlingen; en patient med HCV-infektion av genotyp 3 fick SVR4, men återkom inte för SVR12-besöket.

Patienter i åldern 6 till < 12 år:

Sofosbuvir utvärderades hos 41 patienter från 6 till < 12 år, med HCV-infektion av genotyp 2 (n = 13) eller genotyp 3 (n = 28). Medianåldern var 9 år (intervall: 6 till 11), 73 % av patienterna var kvinnor, 71 % var vita och 20 % var asiater; 15 % var av latinamerikanskt ursprung, medelvikten var 33,7 kg (intervall: 15,1 till 80,0 kg); 98 % var behandlingsnaiva; 46 % hade HCV RNA-nivåer högre än eller lika med 800 000 IU/ml vid baseline, och inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (98 %) hade infekterats genom vertikal överföring.

SVR12-frekvensen var 100 % totalt (100 % [13/13] hos patienter med genotyp 2 och 100 % [28/28] hos patienter med genotyp 3). Inga patienter fick virologisk svikt eller recidiv under behandlingen.

Patienter i åldern 3 till < 6 år:

Sofosbuvir utvärderades hos 13 patienter från 3 till < 6 år, med HCV-infektion av genotyp 2 (n = 5) eller genotyp 3 (n = 8). Medianåldern var 4 år (intervall: 3 till 5), 77 % av patienterna var kvinnor, 69 % var vita, 8 % var svarta, och 8 % var asiater; 8 % var av latinamerikanskt ursprung, medelvikten var 16,8 kg (intervall: 13,0 till 19,2 kg); 100 % var behandlingsnaiva; 23 % hade HCV-RNA-nivåer högre än eller lika med 800 000 IU/ml vid baseline, och inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (85 %) hade infekterats genom vertikal överföring.

SVR12-frekvensen var 92 % totalt (80 % [4/5] hos patienter med genotyp 2 och 100 % [8/8] hos patienter med genotyp 3). Inga patienter fick virologisk svikt eller återfall under behandlingen; en patient med HCV-infektion av genotyp 2 avbröt studiebehandlingen i förtid efter tre dagar på grund av onormal smak av läkemedlet, och återkom inte för besöket efter behandlingen vecka 12.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Sofosbuvir är en nukleotid prodrug som metaboliseras i stor utsträckning. Den aktiva metaboliten bildas i hepatocyter och observeras inte i plasma. Den dominerande (> 90 %) metaboliten, GS-331007, är inaktiv. Den bildas genom sekventiella och parallella vägar till bildning av aktiv metabolit.

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_{0-24} vid steady state för sofosbuvir och GS-331007 1 010 ng•tim/ml respektive 7 200 ng•tim/ml. I förhållande till friska försökspersoner (n = 284) var AUC_{0-24} 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 ca 85 % till humana plasmaproteiner (*ex vivo*-data) och bindningen är oberoende av läkemedelskoncentrationen över intervallet 1 µg/ml till 20 µg/ml. Proteinbindningen av GS-331007 var minimal i human plasma. Efter en engångsdos på 400 mg av [¹⁴C]-sofosbuvir till friska försökspersoner var blod:plasma-kvoten för ¹⁴C-radioaktivitet cirka 0,7.

Metabolism

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

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

Eliminering

Efter en engångsdos på 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir var den genomsnittliga totala återvinningen större än 92 %, varav cirka 80 % återfanns i urin, 14 % i feces och 2,5 % i utandningsluft. Merparten av den del av sofosbuvirdosen som återfanns i urin förelåg som GS-331007 (78 %) medan 3,5 % återfanns 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. Svartsfrekvenserna som observerades för patienter över 65 år var likartade dem för yngre patienter i samtliga behandlingsgrupper.

Nedsatt njurfunktion

I tabell 24 ges en sammanfattning av hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen för sofosbuvir och GS-331007, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion, se beskrivning i nedanstående text.

Tabell 24: Hur olika grader av nedsatt njurfunktion inverkar på exponeringen (AUC) för sofosbuvir och GS-331007 jämfört med försökspersoner som har normal njurfunktion

	HCV-negativa patienter				Patienter infekterade med HCV		
	Lätt nedsatt njurfunkt (eGFR ≥ 50 och <80 ml/min/1,73 m ²)	Måttligt nedsatt njurfunkt (eGFR ≥ 30 och <50 ml/min/1,73 m ²)	Gravt nedsatt njurfunkt (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD		Gravt nedsatt njurfunkt (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyskrävande ESRD
				Dosering 1 tim före dialys	Dosering 1 tim efter dialys		
Sofosbuvir	1,6 x ↑	2,1 x ↑	2,7 x ↑	1,3 x ↑	1,6 x ↑	ca 2 x ↑	1,9 x ↑
GS-331007	1,6 x ↑	1,9 x ↑	5,5 x ↑	≥ 10 x ↑	≥ 20 x ↑	ca 7 x ↑	21 x ↑

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades hos HCV-negativa, vuxna patienter med lätt (eGFR ≥ 50 och <80 ml/min/1,73 m²), måttligt (eGFR ≥ 30 och <50 ml/min/1,73 m²), gravt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) 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 m²). GS-331007 avlägsnas effektivt genom hemodialys med en extraktionskoefficient på ungefär 53 %. Efter en engångsdos med 400 mg sofosbuvir avlägsnades 18 % av den administrerade dosen sofosbuvir efter fyra timmars hemodialys.

Hos HCV-infekterade, vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion, som behandlades med sofosbuvir 200 mg med ribavirin (n = 10) eller sofosbuvir 400 mg med ribavirin (n = 10) i 24 veckor eller ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) i 12 veckor, stämde farmakokinetiken för sofosbuvir och GS-331007 överens med vad som observerats hos HCV-negativa patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken för sofosbuvir och GS-331007 studerades hos HCV-infekterade patienter med dialyskrävande ESRD, som behandlades med ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) i 8, 12 eller 24 veckor eller med sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) i 12 veckor, och jämfördes med patienter utan nedsatt njurfunktion i fas 2-/3-prövningarna av ledipasvir/sofosbuvir och av sofosbuvir/velpatasvir (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades efter 7 dagars dosering av 400 mg sofosbuvir hos HCV-infekterade vuxna patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). I förhållande till patienter med normal leverfunktion var AUC₀₋₂₄ för sofosbuvir 126 % och 143 % högre vid måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion medan AUC₀₋₂₄ för GS-331007 var 18 % respektive 9 % högre. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade vuxna 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 (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Exponeringar för sofosbuvir och GS-331007 hos pediatrika patienter från 3 års ålder, liknade exponeringarna hos vuxna från fas 2/3-studier efter administrering av sofosbuvir.

Farmakokinetiken för sofosbuvir och GS-331007 har inte fastställts hos pediatrika patienter < 3 år (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Effekt, vad beträffar snabbt virologiskt svar, har visats korrelera med exponering för både sofosbuvir och GS-331007. Däremot har 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 råtta och hund orsakade höga doser av 1:1 diastereomisk blandning biverkningar i lever (hund), hjärta (råtta) 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 (råtta) 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 (råtta) 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 råtta visade inte någon karcinogen potential hos sofosbuvir givet i doser upp till 600 mg/kg/dag i mus och 750 mg/kg/dag i råtta. Exponering för sofosbuvir i GS-331007 i dessa studier var upp till 30 gånger (mus) och 15 gånger (råtta) högre än den kliniska exponeringen på 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvir hade inga effekter på embryofetal livsduglighet eller på fertilitet hos råtta och var icke-teratogent i tillväxtstudier på råtta och kanin. Inga biverkningar på beteende, reproduktion eller utveckling hos avkomman i råtta rapporterades. I kaninstudier var exponering för sofosbuvir 9 gånger den förväntade kliniska exponeringen. I rättstudierna 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

Granulatkärnor

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hydroxypropylcellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumstearylfumarat

Filmdragering

Hypromellosa
Makrogol 400
Aminometakrylat-sampolymer
Talk
Stearinsyra
Natriumlaurilsulfat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sovaldi orala granulat, 150 mg och 200 mg, levereras i dospåsar bestående av polyester/aluminium/polyetylenfilm i kartonger. Varje kartong innehåller 28 påsar.

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 januari 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 17 september 2018

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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

MÄRKNING PÅ BURK OCH KARTONG

1. LÄKEMEDELETS 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. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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 400 mg filmdragerade tabletter [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 {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

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

MÄRKNING PÅ BURK OCH KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Sovaldi 200 mg filmdragerade tabletter
sofosbuvir

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg sofosbuvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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/1/13/894/003 28 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sovaldi 200 mg filmdragerade tabletter [Endast ytterförpackning]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

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

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

MÄRKNING PÅ KARTONGEN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sovaldi 150 mg dragerat granulat i dospåse
sofosbuvir

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

Varje dospåse med dragerat granulat innehåller 150 mg sofosbuvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 dospåsar i kartong.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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/1/13/894/004 28 dospåsar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sovaldi 150 mg dragerat granulat i dospåse [Endast ytterförpackning]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sovaldi 150 mg dragerat granulat i dospåse
sofosbuvir
Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER GIVAR- OCH PRODUKTKODER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

GILEAD

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

MÄRKNING PÅ KARTONGEN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sovaldi 200 mg dragerat granulat i dospåse
sofosbuvir

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

Varje dospåse med dragerat granulat innehåller 200 mg sofosbuvir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 dospåsar i kartong.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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/1/13/894/005 28 dospåsar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sovaldi 200 mg dragerat granulat i dospåse [Endast ytterförpackning]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sovaldi 200 mg dragerat granulat i dospåse
sofosbuvir
Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER <GIVAR- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

GILEAD

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Sovaldi 400 mg filmdragerade tabletter

Sovaldi 200 mg filmdragerade tabletter

sofosbuvir

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

Om Sovaldi har ordinerats för ditt barn, observera att all information i denna bipacksedel gäller för ditt barn (i detta fall ska du läsa "ditt barn" istället för "du/dig").

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 barn från 3 års ålder.

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 (barn och vuxna patienter), eller
- Peginterferon alfa och ribavirin (vuxna patienter)

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 du för närvarande tar något av följande läkemedel**
 - **Rifampicin** (antibiotikum som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos).
 - **Johannesört** (växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet)

- **Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin** (läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall).

→Om något av detta gäller dig, ska du omedelbart informera läkaren.

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, eftersom det kan leda till att din hjärtfrekvens sjunker till en livshotande nivå. Läkaren kan komma att överväga andra behandlingar om du har tagit detta läkemedel. Om du behöver behandling med Sovaldi kan det bli nödvändigt med extra hjärtövervakning.
- 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 diabetes. Dina blodsockernivåer kan behöva kontrolleras noggrannare och/eller justering av dina diabetesläkemedel kan behövas efter att du har börjat ta Sovaldi. Hos vissa diabetespatienter har blodsockernivåerna sjunkit (hypoglykemi) efter att behandling med läkemedel så som Sovaldi har påbörjats.

Tala omedelbart om för läkaren om du för närvarande tar, eller under de senaste månaderna har tagit några läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:

- långsamma eller oregelbundna hjärtslag, eller problem med hjärtrytmen
- andfåddhet eller försämring av befintlig andfåddhet
- bröstsmärtor
- yrsel
- palpitationer (hjärtklappning)
- att du nästan svimmar, eller svimmar

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 3 år. Användning av Sovaldi hos barn och ungdomar under 3 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.

Funktionen hos din lever kan förändras med behandling av hepatit C och kan därför påverka andra läkemedel (t.ex. läkemedel som används för att hämma ditt immunsystem, m fl). Din läkare kan behöva övervaka dessa andra läkemedel som du tar noggrant och justeringar kan behöva göras efter att behandling med Sovaldi inletts.

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. Det är mycket viktigt att du läser avsnittet ”Graviditet” i bipacksedeln till ribavirin mycket noga. Ribavirin kan orsaka allvarliga fosterskador. Därför måste särskilda försiktighetsåtgärder vidtas 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 bröstmjolk.

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 känner dig trött, yr, har dimsyn eller minskad uppmärksamhet efter att ha tagit Sovaldi, ska du inte ägna dig åt aktiviteter såsom att köra bil, cykla eller använda maskiner.

Sovaldi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Sovaldi

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

Rekommenderad dos

Sovaldi ska tas enligt läkarens anvisningar. Rekommenderad dos av Sovaldi **hos vuxna** är en tablett **(400 mg) en gång dagligen** med mat. Din läkare talar om för dig hur länge du ska ta Sovaldi.

Den rekommenderade dosen av Sovaldi **hos barn från 3 års ålder är baserad på vikt. Ta Sovaldi med mat, enligt läkarens anvisningar.**

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, enligt läkarens anvisningar.

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

Njurproblem

Tala om för din läkare om du har njurproblem eller om du går i dialys.

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 tablettorna 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 dosen 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 amiodaron (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, minskad aptit
- yrsel
- muskelvärk och muskelsmärta, ledsmärta
- 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
- dömsyn
- 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)

Andra effekter som kan ses vid behandling med sofosbuvir:

Frekvensen för följande biverkningar är okänd (frekvensen kan inte uppskattas ur tillgängliga data).

- utbredda allvarliga hudutslag med fjällande hud som kan åtföljas av feber, influensaliknande symtom, blåsor i munnen, ögonen och/eller på könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom).

→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 eller 200 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

Sovaldi 400 mg filmdragerade tabletter är gula, kapselformade tabletter, präglade på den ena sidan med "GSI" och med "7977" på den andra sidan. Tabletten är ca 20 mm lång and 9 mm bred.

Sovaldi 200 mg filmdragerade tabletter är gula, ovalt formade, filmdragerade tabletter, präglade på den ena sidan med "GSI" och med "200" på den andra sidan. Tabletten är ca 15 mm lång and 8 mm bred.

Varje burk med Sovaldi 400 mg filmdragerade tabletter innehåller kiselgel (torkmedel) som måste förvaras i burken för att bidra till att skydda tabletterna. Torkmedlet finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:

- ytterkartonger innehållande 1 burk med 28 filmdragerade tabletter för de filmdragerade tabletterna på 400 mg och 200 mg
- och 84 (3 burkar med 28) filmdragerade tabletter endast för de filmdragerade tabletterna på 400 mg. 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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till användaren

Sovaldi 150 mg dragerat granulat i dospåse

Sovaldi 200 mg dragerat granulat i dospåse

sofosbuvir

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

Om Sovaldi har ordinerats för ditt barn, observera att all information i denna bipacksedel gäller för ditt barn (i detta fall ska du läsa "ditt barn" istället för "du/dig").

1. Vad Sovaldi är och vad det används för

Sovaldi granulat innehåller den aktiva substansen sofosbuvir, som ges i form av ett granulat för att behandla infektion med hepatit C-virus hos **vuxna** och **barn från 3 års ålder**.

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 tas alltid tillsammans med andra läkemedel för behandling av hepatit C. Det har inte effekt ensamt. Det tas vanligtvis tillsammans med antingen:

- Ribavirin (barn och vuxna patienter), eller
- Peginterferon alfa och ribavirin (vuxna patienter)

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

→ **Om något av detta gäller dig, ska du omedelbart informera läkaren.**

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, eftersom det kan leda till att din hjärtfrekvens sjunker till en livshotande nivå. Läkaren kan komma att överväga andra behandlingar om du har tagit detta läkemedel. Om du behöver behandling med Sovaldi kan det bli nödvändigt med extra hjärtövervakning.
- 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 diabetes. Dina blodsockernivåer kan behöva kontrolleras noggrannare och/eller justering av dina diabetesläkemedel kan behövas efter att du har börjat ta Sovaldi. Hos vissa diabetespatienter har blodsockernivåerna sjunkit (hypoglykemi) efter att behandling med läkemedel som Sovaldi har påbörjats.

Tala omedelbart om för läkaren om du för närvarande tar, eller under de senaste månaderna har tagit några läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:

- långsamma eller oregelbundna hjärtslag, eller problem med hjärtrytmen
- andfåddhet eller försämring av befintlig andfåddhet
- bröstsmärtor
- yrsel
- palpitationer (hjärtklappning)
- att du nästan svimmar, eller svimmar

Blodprover

Läkaren kommer att undersöka ditt blod före, under och efter behandlingen med Sovaldi. Detta för att läkaren ska kunna:

- 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

Ge **inte** detta läkemedel till barn under 3 år. Användning av Sovaldi hos barn och ungdomar under 3 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. Läkaren kan behöva testa ditt blod oftare för att kontrollera blodets koaguleringsförmåga.

Funktionen hos din lever kan förändras med behandling av hepatit C och kan därför påverka andra läkemedel (t.ex. läkemedel som används för att hämma ditt immunsystem, m fl). Din läkare kan behöva övervaka dessa andra läkemedel som du tar noggrant och justeringar kan behöva göras efter att behandling med Sovaldi inletts.

Tala med läkaren 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).
- Rifampentin (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. Det är mycket viktigt att du läser avsnittet ”Graviditet” i bipacksedeln till ribavirin mycket noga. Ribavirin kan orsaka allvarliga fosterskador. Därför måste särskilda försiktighetsåtgärder vidtas 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 läkaren**.

Amning

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

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 känner dig trött, yr, har dimsyn eller minskad uppmärksamhet efter att ha tagit Sovaldi, ska du inte ägna dig åt aktiviteter såsom att köra bil, cykla eller använda maskiner.

Sovaldi granulat innehåller laktos

- **Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.**

Sovaldi granulat innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Sovaldi

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

Rekommenderad dos

Sovaldi ska tas enligt läkarens anvisningar. Läkaren talar om för dig hur länge du ska ta Sovaldi och hur många dospåsar du ska ta.

Den rekommenderade dosen är **hela innehållet i dospåsen/dospåsarna, som tas en gång om dagen**, strax innan föda, strax efter föda, eller tillsammans med föda.

För att hjälpa till med att svälja Sovaldi orala granulat, kan du använda föda eller vatten som beskrivs närmare nedan. Alternativt kan Sovaldi sväljas utan föda eller vatten.

Sovaldi ska alltid tas i kombination med andra läkemedel mot hepatit C, enligt läkarens anvisningar.

Intag av Sovaldi granulat med föda för att underlätta nedsväljning:

1. Håll dospåsen med den streckade linjen uppåt.
2. Skaka dospåsen varsamt för att samla innehållet på botten.
3. Riv eller klipp längs den streckade linjen för att öppna dospåsen.
4. Håll försiktigt allt innehåll i dospåsen på en eller flera skedar med föda som inte är sur, t.ex. chokladsås, potatismos eller glass, vid eller under rumstemperatur.
5. Kontrollera att det inte finns något granulat kvar i dospåsen.
6. Ta allt granulat inom 30 minuter efter att det varsamt har blandats med föda.
7. Svälj ned blandningen av föda och granulat utan att tugga för att undvika den bittra smaken. Försäkra dig om att all föda sväljs ned.

Intag av Sovaldi utan föda eller vatten eller med vatten för att underlätta nedsväljning:

1. Håll dospåsen med den streckade linjen uppåt.
2. Skaka dospåsen varsamt för att samla innehållet på botten.
3. Riv eller klipp längs den streckade linjen för att öppna dospåsen.
4. Granulatet kan tas direkt i munnen och sväljas ned utan att tugga för att undvika den bittra smaken eller med vätska som inte är sur, t.ex. vatten. Använd **inte** fruktjuicer, t.ex. äppel-, tranbärs-, grapefrukt-, apelsin- eller ananasjuice, eftersom de är sura och inte ska användas.
5. Kontrollera att det inte finns något granulat kvar i dospåsen.
6. Svälj allt granulat.

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

Njurproblem

Tala om för läkaren om du har njurproblem eller om du går i dialys.

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 kartongen med dospåsar 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 dosen 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 amiodaron (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 försämring av befintlig andfåddhet som du redan har.

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, kräkningar
- sömnsvårigheter (insomni)
- trötthet och irritation
- huvudvärk
- hudutslag, hudklåda
- aptitförlust, minskad aptit
- yrsel
- muskelvärk och muskelsmärta, ledvärk
- 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 din lever (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 och upprördhet
- dimsyn
- svår huvudvärk (migrän), minnesförlust, försämrad koncentrationsförmåga
- viktninskning
- andfåddhet vid ansträngning
- magbesvär, förstoppning, muntorrhet, matsmältningsbesvär, sura uppstötningar
- håravfall och tunnare hår
- torr hud
- ryggvärk, muskelspasmer
- bröstsmärta, svaghetskänsla
- förkylning (nasofaryngit)

Andra effekter som kan ses vid behandling med sofosbuvir:

Frekvensen för följande biverkningar är inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data).

- utbredda svåra hudutslag med fjällande hud som kan åtföljas av feber, influensaliknande symptom, blåsor i munnen, ögonen och/eller på könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom).

→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.

Använd inte detta läkemedel efter det utgångsdatum som anges på dospåsen 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 du inte längre använder. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är sofosbuvir.

- **Sovaldi 150 mg dragerat granulat i dospåse** innehåller 150 mg sofosbuvir.
- **Sovaldi 200 mg dragerat granulat i dospåse** innehåller 200 mg sofosbuvir.
- **Andra ingredienser** är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hydroxiipropylcellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumstearylfumarat, hypromellosa, makrogol 400, aminometakrylatsampolymer, talk, stearinsyra, natriumlaurilsulfat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Granulaten är vita till benvita och ligger i en dospåse.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:

- ytterkartong innehållande 28 dospåsar.

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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Denna bipacksedel ändrades senast

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