

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 400 mg tabletter, filmdrasjerte
Sovaldi 200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sovaldi 400 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir.

Sovaldi 200 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg sofosbuvir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Sovaldi 400 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Sovaldi 200 mg tabletter, filmdrasjerte

Gule, ovale, filmdrasjerte tabletter som måler ca. 15 mm x 8 mm, med «GSI» gravert på den ene siden og «200» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sovaldi er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

Den anbefalte dosen av Sovaldi hos barn i alderen 3 år og eldre er basert på vekt (som beskrevet i tabell 2). Sovaldi skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Til behandling av kronisk HCV-infeksjon hos barn i alderen 3 år og eldre som har vanskeligheter med å svelge filmdrasjerte tabletter er Sovaldi tilgjengelig som oralt granulat. Se preparatomtalen til Sovaldi 150 mg og 200 mg granulat.

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

Tabell 1: Anbefalte samtidig administrerte legemidler og behandlingsvarighet for voksne og barn som behandles med Sovaldi i kombinasjonsterapi

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

* Inkluderer pasienter som er koinfisert med humant immunsviktivirus (hiv).

- For tidligere behandlede pasienter med HCV-infeksjon genotype 1 finnes det ingen data for kombinasjonen Sovaldi, ribavirin og peginterferon alfa (se pkt. 4.4).
- Muligheten for å forlenge behandlingens varighet utover 12 uker og opp til 24 uker bør vurderes, særlig for undergrupper med én eller flere faktorer som historisk er forbundet med lavere responshyppighet ved interferonbasert behandling (f.eks. fremskreden fibrose/cirrhose, høye viruskonsentrasjoner ved baseline, mørkhudete av afrikansk opprinnelse, IL28B av non-CC genotype, tidligere nullrespons på peginterferon alfa- og ribavirinbehandling).
- Voksne: vektbasert ribavirin (< 75 kg = 1000 mg og ≥ 75 kg = 1200 mg) og administreres oralt i to doser, sammen med mat.
- Se tabell 2 for vektbaserte doseringsanbefalinger for Sovaldi for barn i alderen 3 år og eldre.
- Se tabell 3 for vektbaserte doseringsanbefalinger for ribavirin for barn i alderen 3 år og eldre.
- Se «Spesielle populasjoner – Pasienter som venter på levertransplantasjon» nedenfor.

Tabell 2: Dosering for barn i alderen 3 år og eldre som bruker Sovaldi tabletter*

Kroppsvekt (kg)	Dosering av Sovaldi-tabletter	Sofosbuvir, daglig dose
≥ 35	én 400 mg tablett én gang daglig eller to 200 mg tabletter én gang daglig	400 mg/dag
17 til < 3	en 200 mg tablett én gang daglig	200 mg/dag

* Sovaldi er også tilgjengelig som granulat for barn med CHC i alderen 3 år og eldre (se pkt. 5.1). Tabletter anbefales ikke for pasienter som veier < 17 kg. Se preparatomtalen til Sovaldi 150 mg eller 200 mg granulat.

Følgende ribavirindosering anbefales til barn i alderen 3 år og eldre hvor ribavirin fordeles på to daglige doser gitt sammen med mat.

Tabell 3: Veiledning for ribavirindosering ved administrering i kombinasjon med Sovaldi til HCV-infiserte barn i alderen 3 år og eldre

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

* Den daglige dosen av ribavirin er vektbasert og administreres oralt i to doser, sammen med mat.

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

Doseendring hos voksne

Dosereduksjon av Sovaldi er ikke anbefalt.

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

Hvis en pasient får alvorlige bivirkninger som potensielt kan settes i sammenheng med ribavirin, bør ribavirindosen hvis mulig endres eller seponeres til bivirkningen dempes eller avtar i alvorlighetsgrad. I tabell 4 er det oppgitt retningslinjer for doseendringer og seponering basert på pasientens hemoglobinkonsentrasjon og hjertetilstand.

Tabell 4: Retningslinjer for endring av ribavirindose for samtidig administrering med Sovaldi hos voksne

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

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

Doseendring hos barn i alderen 3 år og eldre

Dosereduksjon av Sovaldi er ikke anbefalt.

Hvis en pasient får alvorlige bivirkninger som potensielt kan settes i sammenheng med ribavirin, bør ribavirindosen hvis mulig endres eller seponeres til bivirkningen dempes eller avtar i alvorlighetsgrad. Se forskrivningsinformasjonen for ribavirin for veiledning vedrørende doseendring eller seponering.

Seponering av dosering

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

Oppkast og doser som ikke tas

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Sovaldi er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Data vedrørende sikkerheten er begrenset hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] <30 ml/minutt/1,73 m²) og terminal nyresykdom (ESRD) som trengte hemodialyse. Sovaldi kan brukes hos disse pasientene uten dosejustering når ingen andre relevante behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter som venter på levertransplantasjon

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

Voksne levertransplanterte pasienter

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

Pediatrisk populasjon i alderen < 3 år

Sikkerhet og effekt av Sovaldi hos barn i alderen < 3 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Pasienter bør instrueres om å svelge tabletten(e) hel(e). Den(De) filmdrasjerte tabletten(e) bør ikke tygges eller knuses, på grunn av den bitre smaken på virkestoffet. Tabletten(e) skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Det er rapportert livstruende tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk når regimer som inneholder sofosbuvir brukes i kombinasjon med amiodaron. Bradykardi har som regel oppstått innen timer eller dager, men det er observert tilfeller etter lengre tid, opp til to uker etter oppstart av HCV-behandling.

Amiodaron bør kun brukes hos pasienter som behandles med Sovaldi når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig, anbefales det å la pasienten gjennomgå hjerterovervåking i kliniske omgivelser i de første 48 timene av samtidig administrasjon. Deretter bør hjerterefrekvensen monitoreres daglig poliklinisk eller på egenhånd i minst de første to ukene av behandlingen.

På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med Sovaldi, gjennomgå hjerterovervåking som beskrevet ovenfor.

Alle pasienter som bruker, eller nylig har brukt, amiodaron bør advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

Koinfeksjon med HCV/HBV (hepatitt B-virus)

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

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

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

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

Behandling av pasienter med HCV-infeksjon genotype 5 eller 6

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

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

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

Samtidig administrering av andre direktevirkende antivirale legemidler mot HCV

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

Graviditet og samtidig bruk av ribavirin

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

Bruk sammen med moderate P-gp-induktorer

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

Bruk hos pasienter med diabetes

Diabetikere kan oppleve forbedret glukosekontroll etter behandlingsstart med direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C. Dette kan gi symptomatisk hypoglykemi. Glukosenivåer bør monitoreres nøye, spesielt de første tre månedene av behandlingen, og diabetesbehandlingen bør endres ved behov. Legen som er ansvarlig for pasientens diabetesbehandling bør informeres ved oppstart av behandling med direktevirkende antivirale legemidler.

Nedsatt nyrefunksjon

Data vedrørende sikkerheten er begrenset hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/minutt/1,73 m²) og ESRD som trengte hemodialyse. Sovaldi kan brukes hos disse pasientene uten dosejustering når ingen andre relevante behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Når Sovaldi brukes i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, henvises det også til preparatomtalen for ribavirin for pasienter med kreatininclearance (CrCl) <50 ml/minutt (se også pkt. 5.2).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sofosbuvir er et nukleotid prodrug. Etter oral administrering av Sovaldi absorberes sofosbuvir raskt og gjennomgår utstrakt first-pass-metabolisme i lever og tarm. Intracellulær hydrolytisk spaltning av prodrug, katalysert av enzymer inkludert karboksylesterase 1 og sekvensielle fosforyleringsstrinn som katalyseres av nukleotidkinaser, fører til dannelse av farmakologisk aktivt uridinnukleosidanalogtrifosfat. Den dominerende inaktive sirkulerende metabolitten GS-331007 som står for mer enn 90 % av systemisk eksponering for legemiddelrelatert materiale, dannes via

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

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

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

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

Pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

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

Følger av behandling med direktevirkende antivirale midler på legemidler som metaboliseres av leveren

Farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres av leveren (f.eks. immunsuppressive legemidler slik som kalsineurinhemmere) kan påvirkes av endringer i leverfunksjonen under behandling med direktevirkende antivirale midler i forbindelse med behandling av HCV.

Andre interaksjoner

Informasjon om legemiddelinteraksjoner for Sovaldi ved potensiell samtidig bruk av legemidler er oppsummert i tabell 5 under (hvor 90 % konfidensintervall (KI) av det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold (GLSM) var innenfor «↔», over «↑» eller under «↓» det forhåndsbestemte ekvivalensområdet). Tabellen er ikke altomfattende.

Tabell 5: Interaksjoner mellom Sovaldi og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
ANALEPTIKA		
Modafinil	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi og modafinil forventes å redusere konsentrasjonen av sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Sovaldi. Samtidig administrasjon anbefales derfor ikke.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Effekt på konsentrasjon av amiodaron og sofosbuvir er ikke kjent.	Samtidig administrasjon av amiodaron og regimer med sofosbuvir kan forårsake alvorlig symptomatisk bradykardi. Brukes kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking er anbefalt hvis amiodaron gis samtidig med Sovaldi (se pkt. 4.4 og 4.8).
ANTIKOAGULANTIA		
Vitamin K-antagonister	Interaksjon ikke studert.	Nøye overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister. Dette på grunn av forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Sovaldi.
ANTIEPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Sovaldi er kontraindisert sammen med fenobarbital og fenytoin (se pkt. 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) (Induksjon av P-gp)	Sovaldi er kontraindisert sammen med karbamazepin (se pkt. 4.3).
Okskarbazepin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi og okskarbazepin forventes å redusere konsentrasjonen av sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Sovaldi. Samtidig administrering anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin ^f (600 mg enkeltdose)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C _{min} (NA) (Induksjon av P-gp)	Sovaldi er kontraindisert sammen med rifampicin (se pkt. 4.3).

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
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) (Induksjon av P-gp)	Ingen dosejustering av Sovaldi er nødvendig når Sovaldi og rifabutin brukes samtidig.
Rifapentin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi og rifapentin forventes å redusere konsentrasjonen av sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Sovaldi. Samtidig administrering anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).
URTE-KOSTTILSKUDD		
Johannesurt	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Sovaldi er kontraindisert sammen med johannesurt (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALE HCV-MIDLER: HCV-PROTEASEHEMMERE		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV eller BOC)	Det finnes ingen legemiddelinteraksjonsdata vedrørende samtidig administrering av Sovaldi og boceprevir eller telaprevir.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon ^f (Metadon vedlikeholdsterapi [30 til 130 mg/daglig])	<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) <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) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00, 1,69) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89, 1,22) C _{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller metadon er nødvendig når sofosbuvir og metadon brukes samtidig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin ^c (600 mg enkeltdose)	<i>Ciklosporin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) C_{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller ciklosporin er nødvendig ved oppstart av samtidig administrasjon. I etterkant kan nøye overvåkning og potensiell dosejustering av ciklosporin være påkrevet.
Takrolimus ^e (5 mg enkeltdose)	<i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59, 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84, 1,40) C_{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller takrolimus er nødvendig ved oppstart av samtidig administrasjon. I etterkant kan nøye overvåkning og potensiell dosejustering av takrolimus være påkrevet.
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: REVERS TRANSKRIPTASEHEMMERE		
Efavirenz ^f (600 mg én gang daglig) ^d	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller efavirenz er nødvendig når sofosbuvir og efavirenz brukes samtidig.
Emtricitabin ^f (200 mg én gang daglig) ^d	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller emtricitabin er nødvendig når sofosbuvir og emtricitabin brukes samtidig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
Tenofoviridisoprosil ^f (245 mg én gang daglig) ^d	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller tenofoviridisoprosil er nødvendig når sofosbuvir og tenofoviridisoprosil brukes samtidig.
Rilpivirin ^f (25 mg én gang daglig)	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90, 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,27) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,04) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller rilpivirin er nødvendig når sofosbuvir og rilpivirin brukes samtidig.
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: HIV PROTEASEHEMMERE		
Darunavir forsterket med ritonavir ^f (800/100 mg én gang daglig)	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller darunavir (forsterket med ritonavir) er nødvendig når sofosbuvir og darunavir brukes samtidig.
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: INTEGRASEHEMMERE		
Raltegravir ^f (400 mg to ganger daglig)	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99, 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller raltegravir er nødvendig når sofosbuvir og raltegravir brukes samtidig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
ORALE PREVENSJONSMIDLER		
Norgestimat/etinyløstradiol	<i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93, 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92, 1,20) C_{min} (NA) <i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98, 1,44) C_{min} (NA) <i>Etinyløstradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96, 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93, 1,25) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av norgestimat/etinyløstradiol er nødvendig når sofosbuvir og norgestimat/etinyløstradiol brukes samtidig.

NA = ikke tilgjengelig/ikke relevant

- Gjennomsnittlig forhold (90 % KI) for farmakokinetikken til legemidlet som ble administrert med/uten sofosbuvir og gjennomsnittlig forhold for sofosbuvir og GS-331007 med/uten samtidig administrert legemiddel. Ingen effekt = 1,00
- Alle interaksjonsstudier er gjort med friske forsøkspersoner
- Sammenligning basert på historisk kontroll
- Administrert som Atripla
- Bioekvivalensområde 80 % – 125 %
- Ekvivalensområde 70 % – 143 %

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Når Sovaldi brukes i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, må ekstrem forsiktighet utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter eller partnere til mannlige pasienter. Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er vist hos alle dyrearter eksponert for ribavirin (se pkt. 4.4). Fertile kvinner eller deres mannlige partnere må bruke en sikker form for prevensjon under behandlingen og i en periode etter behandlingen som anbefalt i preparatomtalen for ribavirin. Det henvises til preparatomtalen for ribavirin for ytterligere informasjon.

Graviditet

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

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

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

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

Amming

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

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

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen hos voksne

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

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

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert for sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (tabell 6). Bivirkningene er listet opp nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 6: Bivirkninger identifisert for sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa og ribavirin

Frekvens	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer:</i>		
Vanlige	nasofaryngitt	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>		
Svært vanlige	redusert hemoglobin	anemi, nøyтроpeni, redusert antall lymfocytter, redusert antall blodplater
Vanlige	anemi	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>		
Svært vanlige	nedsatt appetitt ^d	nedsatt appetitt
Vanlige		vektreduksjon
<i>Psykiatriske lidelser:</i>		
Svært vanlige	insomni	insomni
Vanlige	depresjon	depresjon, angst, agitasjon
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>		
Svært vanlige	hodepine	svimmelhet, hodepine
Vanlige	oppmerksomhetsforstyrrelse	migræne, nedsatt hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelse

Frekvens	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Øyesykdommer:</i>		
Vanlige		tåkesyn
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>		
Svært vanlige		dyspné, hoste
Vanlige	dyspné, anstrengelsesdyspné, hoste	anstrengelsesdyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>		
Svært vanlige	kvalme	diaré, kvalme, oppkast
Vanlige	ubehag i abdomen, forstoppelse, dyspepsi	forstoppelse, munntørhet, gastroesofageal refluks
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>		
Svært vanlige	økt bilirubin i blodet	økt bilirubin i blodet
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>		
Svært vanlige		utslett, kløe
Vanlige	alopesi, tørr hud, kløe	alopesi, tørr hud
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>		
Svært vanlige		artralgi, myalgi
Vanlige	artralgi, ryggsmarter, muskelspasmer, myalgi	ryggsmarter, muskelspasmer
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>		
Svært vanlige	tretthet, irritasjon	frostrier, tretthet, influensalignende sykdom, irritasjon, smerte, pyreksi
Vanlige	pyreksi, asteni	brystsmerter, asteni

a. SOF = sofosbuvir, b. RBV = ribavirin, c. PEG = peginterferon alfa, d. Nedsatt appetitt ble identifisert som en bivirkning av Sovaldi i kombinasjon med ribavirin mikstur, oppløsning hos barn i alderen 3 til < 12 år

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertearytmier

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk når regimer som inneholder sofosbuvir brukes i kombinasjon med amiodaron og/eller andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hudsykdommer

Frekvens ikke kjent: Stevens-Johnsons syndrom

Andre spesielle populasjoner

Hiv/HCV-koinfeksjon

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

Pasienter som venter på levertransplantasjon

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sofosbuvir i en fast dosekombinasjon med ledipasvir ble administrert i 12 uker til 18 pasienter med CHC-genotype 1 og alvorlig nedsatt nyrefunksjon i en åpen studie (studie 0154). Sikkerheten til sofosbuvir i en fast dosekombinasjon med enten ledipasvir eller velpatasvir har blitt undersøkt hos 154 pasienter med ESRD som trengte dialyse (studie 4062 og studie 4063). I denne sammenhengen økte eksponering for sofosbuvirmetabolitt GS-331007 20 ganger, som overskrider nivåer hvor bivirkninger ble observert i prekliniske studier. I dette begrensede kliniske datasettet var forekomsten av bivirkninger og dødsfall ikke klart høyere enn det som forventes hos ESRD-pasienter.

Voksne levertransplanterte pasienter

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten til Sovaldi hos barn i alderen 3 år og eldre er basert på data fra 106 pasienter som ble behandlet med Sovaldi og ribavirin i 12 uker (genotype 2-pasienter) og 24 uker (genotype 3-pasienter) i en fase 2, åpen klinisk studie. Ingen bivirkninger spesifikk for Sovaldi har blitt identifisert. Bivirkningene som ble observert var generelt overensstemmende med de som ble observert i kliniske studier av Sovaldi pluss ribavirin hos voksne (se tabell 6). Nedsatt appetitt ble identifisert som en svært vanlig bivirkning av Sovaldi i kombinasjon med ribavirin mikstur, oppløsning hos barn i alderen 3 til < 12 år

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AP08

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet

I HCV-replikonanalyser var de effektive konsentrasjonene (EC_{50} -verdiene) av sofosbuvir mot fullengde replika fra genotype 1a, 1b, 2a, 3a og 4a henholdsvis 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 og 0,04 μM , og EC_{50} -verdiene for sofosbuvir mot kimere 1b-replika som kodet for NS5B fra genotype 2b, 5a eller 6a, var 0,014 til 0,015 μM . Gjennomsnittlig $\pm$ SD EC_{50} for sofosbuvir mot kimere replika som kodet for NS5B-sekvenser fra kliniske isolater, var $0,068 \pm 0,024 \mu M$ for genotype 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu M$ for genotype 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu M$ for genotype 2 ($n = 15$) og $0,085 \pm 0,034 \mu M$ for genotype 3a ($n = 106$). I disse analysene var *in vitro* antiviral aktivitet hos sofosbuvir mot de mindre vanlige genotypene 4, 5 og 6, omtrent som for genotype 1, 2 og 3.

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

Resistens

I cellekultur

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

I kliniske studier - voksne

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

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

Effekt av baseline HCV-polymorfisme på behandlingsresultat

Voksen populasjon

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

Pediatrik populasjon

Forekomst av NS5B-RAV påvirket ikke behandlingsutfallet. Alle pasienter med baseline NS5B-nukleosidhemmer-RAV oppnådde SVR etter behandling med sofosbuvir.

Kryssresistens

HCV-replika som uttrykte den sofosbuvir-assosierte resistenssubstitusjonen S282T var fullstendig følsomme overfor andre klasser med anti-HCV-midler. Sofosbuvir opprettholdt aktivitet mot NS5B-substitusjonene L159F og L320F assosiert med resistens mot andre nukleosidhemmere. Sofosbuvir var fullstendig aktiv mot substitusjoner assosiert med resistens mot andre direkte virkende antivirale legemidler med andre virkningsmekanismer, som NS5B ikke-nukleosidhemmere, NS3-proteasehemmere og NS5A-hemmere.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

Behandlingsnaive voksne pasienter - NEUTRINO (studie 110)

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

Behandlede pasienter (n = 327) hadde en median alder på 54 år (område: 19 til 70), 64 % av pasientene var menn, 79 % var hvite, 17 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 14 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 29 kg/m² (område: 18 til 56 kg/m²), 78 % hadde baseline HCV RNA høyere enn 6 log₁₀ IE/ml, 17 % hadde cirrhose, 89 % hadde HCV genotype 1 og 11 % hadde HCV genotype 4, 5 eller 6. Tabell 7 fremstiller responsratene for behandlingsgruppen med sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 7: Responsrater i NEUTRINO-studien

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

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

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

Responssratene for utvalgte undergrupper er fremstilt i tabell 8.

Tabell 8: SVR12-rater for utvalgte undergrupper i NEUTRINO

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

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

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

Kliniske studier av pasienter med kronisk hepatitt C genotype 2 og 3

Behandlingsnaive voksne - FISSION (studie 1231)

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

Behandlede pasienter (n = 499) hadde en median alder på 50 år (område: 19 til 77), 66 % av pasientene var menn, 87 % var hvite, 3 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 14 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 28 kg/m² (område: 17 til 52 kg/m²), 57 % hadde HCV RNA-nivå høyere enn 6 log₁₀ IE/ml, 20 % hadde cirrhose, 72 % hadde HCV genotype 3. Tabell 9 fremstiller responssratene for behandlingsgruppene med sofosbuvir + ribavirin og peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 9: Responssrater i FISSION-studien

	SOF+RBV 12 uker (n = 256)^a	PEG+RBV 24 uker (n = 243)
Totalt SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotype 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotype 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Resultat for pasienter uten SVR12		
Virologisk svikt under behandling	<1 % (1/256)	7 % (18/243)
Tilbakefall ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Annet ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

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

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

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

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

Responsrater for pasienter med cirrhose ved baseline er fremstilt i tabell 10 etter HCV genotype.

Tabell 10: SVR12-rater etter cirrhose og genotype i FISSION-studien

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

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

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

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

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

Tabell 11: Responsrater i POSITRON-studien

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

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

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

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

Tabell 12 fremstiller analyse av undergruppene etter genotype for cirrhose og interferonklassifisering.

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

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

Tidligere behandlede voksne - FUSION (studie 108)

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

Behandlede pasienter (n = 201) hadde en median alder på 56 år (område: 24 til 70), 70 % av pasientene var menn, 87 % var hvite, 3 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 9 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 29 kg/m² (område: 19 til 44 kg/m²), 73 % hadde baseline HCV RNA-nivå høyere enn 6 log₁₀ IE/ml, 34 % hadde cirrhose, 63 % hadde HCV genotype 3, 75 % hadde tidligere hatt tilbakefall. Tabell 13 fremstiller responsrater for behandlingsgruppene med sofosbuvir + ribavirin i 12 uker og 16 uker.

Tabell 13: Responsrater i FUSION-studien

	SOF+RBV 12 uker (n = 103) ^a	SOF+RBV 16 uker (n = 98) ^a
Totalt SVR12	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotype 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotype 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Resultat for pasienter uten SVR12		
Virologisk svikt under behandling	0/103	0/98
Tilbakefall ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Annet ^c	3 % (3/103)	0/98

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

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

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

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

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

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

Behandlingsnaive og tidligere behandlede voksne VALENCE (studie 133)

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

Behandlede pasienter (n = 419) hadde en median alder på 51 år (område: 19 til 74), 60 % av pasientene var menn, median kroppsmasseindeks var 25 kg/m² (område: 17 til 44 kg/m²), gjennomsnittlig baseline HCV RNA-nivå var 6,4 log₁₀ IE/ml, 21 % hadde cirrhose, 78 % hadde HCV genotype 3, 65 % hadde tidligere hatt tilbakefall. Tabell 15 fremstiller responsrater for behandlingsgruppene med sofosbuvir + ribavirin i 12 uker og 24 uker.

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

Tabell 15: Responsrater i VALENCE-studien

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

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

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

Tabell 16 fremstiller analyse av undergruppene etter genotype for cirrhose og eksponering for tidligere HCV-behandling.

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

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

SVR12 til SVR24 overensstemmelse

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

Klinisk effekt og sikkerhet hos spesielle populasjoner*HCV/hiv-koinfiserte voksne pasienter – PHOTON-1 (studie 123)*

Sofosbuvir ble studert i en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerhet og effekt av 12 eller 24 ukers behandling med sofosbuvir og ribavirin hos pasienter med kronisk hepatitt C genotype 1, 2 eller 3, samtidig infiserte med hiv-1. Pasienter med genotype 2 og 3 var enten behandlingsnaive eller -erfarne, mens pasienter med genotype 1 var naive for tidligere behandling. Varigheten av behandlingen var 12 uker for behandlingsnaive pasienter med HCV-infeksjon genotype 2 eller 3 og 24 uker for behandlingserfarne pasienter med HCV-infeksjon genotype 3, samt pasienter med HCV-infeksjon genotype 1. Pasientene fikk 400 mg sofosbuvir og vektbasert ribavirin (1000 mg for pasienter som veier <75 kg eller 1200 mg for pasienter som veier ≥75 kg). Pasientene fikk enten ikke antiretroviral terapi med et CD4+ celleantall >500 celler/mm³ eller hadde virologisk undertrykt hiv-1 med et CD4+ celleantall >200 celler/mm³. 95 % av pasientene fikk antiretroviral terapi da de ble inkludert i studien. Foreløpige SVR12-data er tilgjengelige for 210 pasienter.

Tabell 17 presenterer responsrater etter genotype og eksponering for tidligere HCV-behandling.

Tabell 17: Responsrater i PHOTON-1-studien

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

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

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

Tabell 18 fremstiller analyse av undergruppene etter genotype for cirrhose.

Tabell 18: SVR12-rater for utvalgte undergrupper etter genotype i PHOTON-1-studien

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

BN = behandlingsnaive, BE = behandlingserfarne.

Voksne pasienter som venter på levertransplantasjon - studie 2025

Sofosbuvir ble studert hos HCV-infiserte pasienter før de gjennomgikk levertransplantasjon i en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerhet og effekt av sofosbuvir og ribavirin når det ble administrert før transplantasjon for å hindre oppblussing av HCV-infeksjon etter transplantasjon. Det primære endepunktet i studien var virologisk respons etter transplantasjon (pTVR, HCV RNA <LLOQ 12 uker etter transplantasjon). HCV-infiserte pasienter, uavhengig av genotype, med hepatocellulært karsinom (HCC) som tilfredsstilte MILAN-kriteriene fikk 400 mg sofosbuvir og 1000-1200 mg ribavirin daglig i høyst 24 uker, deretter endret til 48 uker, eller til de skulle få levertransplantasjon, alt etter hvilken av disse som kom først. En interimanalyse ble utført hos 61 pasienter som fikk sofosbuvir og ribavirin; flertallet av pasientene hadde HCV genotype 1, 44 hadde CPT-klasse A, og 17 pasienter hadde CPT-klasse B. Av disse 61 pasientene, fikk 44 levertransplantasjon etter opptil 48 uker med behandling med sofosbuvir og ribavirin, 41 hadde HCV RNA <LLOQ ved tidspunktet for levertransplantasjon. De virologiske responsratene til de 41 transplanterte pasientene med HCV RNA <LLOQ er beskrevet i tabell 19. Varigheten av virussuppresjon før transplantasjon var den mest prediktive faktoren for pTVR hos dem som hadde HCV RNA <LLOQ ved tidspunktet for transplantasjonen.

Tabell 19: Virologisk respons etter transplantasjon hos pasienter med HCV RNA <LLOQ ved tidspunktet for transplantasjon

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

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

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

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

Levertransplanterte voksne pasienter – studie 0126

Sofosbuvir ble studert i en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerhet og effekt av 24 ukers behandling med sofosbuvir og ribavirin, hos levertransplanterte pasienter med kronisk hepatitt C. Kvalifiserte pasienter var ≥18 år og hadde gjennomgått levertransplantasjon 6 til 150 måneder før screening. Pasientene hadde HCV RNA ≥10⁴ IE/ml ved screening og dokumentert påvisning av kronisk HCV-infeksjon før transplantasjon. Startdosen av ribavirin var 400 mg gitt i delt daglig dose. Hvis pasientene opprettholdt hemoglobinnivåer ≥12 g/dl, ble ribavirindosen økt i uke 2, 4 og opptil hver 4. uke inntil den relevante vektbaserte dosen ble oppnådd (1000 mg daglig for pasienter <75 kg, 1200 mg daglig for pasienter ≥75 kg). Median ribavirindose var 600–800 mg daglig i uke 4–24.

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

Oversikt over resultater etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene

Følgende tabeller (tabell 20 til tabell 23) fremstiller data fra fase 2- og fase 3-studier som er relevante for doseringen, for å hjelpe leger med å fastsette det beste regimet for individuelle pasienter.

Tabell 20: Resultater etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 1

Pasientpopulasjon (studienummer/-navn)	Regime/Varighet	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 uker	Totalt	90 % (262/292)
		Genotype 1a	92 % (206/225)
		Genotype 1b	83 % (55/66)
		Ingen cirrhose	93 % (253/273)
		Cirrhose	80 % (43/54)
Behandlingsnaive med samtidig Hiv-infeksjon (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 uker	Totalt	76 % (87/114)
		Genotype 1a	82 % (74/90)
		Genotype 1b	54 % (13/24)
		Ingen cirrhose	77 % (84/109)
		Cirrhose	60 % (3/5)
Behandlingsnaive (QUANTUM ^b og 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 uker	Totalt ^c	65 % (104/159)
		Genotype 1a ^c	69 % (84/121)
		Genotype 1b ^c	53 % (20/38)
		Ingen cirrhose ^c	68 % (100/148)
		Cirrhose ^c	36 % (4/11)

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

- For tidligere behandlede pasienter med HCV-infeksjon genotype 1 finnes det ingen data for kombinasjonen av sofosbuvir, peginterferon alfa og ribavirin. Muligheten for å behandle disse pasientene, og potensielt forlenge behandlingens varighet med sofosbuvir, peginterferon alfa og ribavirin utover 12 uker og opp til 24 uker, bør vurderes, særlig for undergrupper med én eller flere faktorer som historisk er forbundet med lavere responsryppighet ved interferonbasert behandling (tidligere nullrespons på peginterferon alfa- og ribavirinbehandling, fremskreden fibrose/cirrhose, høye viruskonsentrasjoner ved baseline, mørkhudete av afrikansk opprinnelse, IL28B av non-CC genotype).
- Dette er eksplorative studier eller fase 2-studier. Resultatene bør tolkes med varsomhet, ettersom forsøkspersontallene er lave og SVR-ratene kan være påvirket av pasientutvalget.
- Samlede data fra begge studiene.

Tabell 21: Resultater etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 2

Pasientpopulasjon (studienummer/-navn)	Regime/Varighet	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive (FISSION)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	95 % (69/73)
		Ingen cirrhose	97 % (59/61)
		Cirrhose	83 % (10/12)
Intolerante mot, uegnede for eller ikke villige til å bruke interferon (POSITRON)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	93 % (101/109)
		Ingen cirrhose	92 % (85/92)
		Cirrhose	94 % (16/17)
Behandlingserfarne (FUSION)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	82 % (32/39)
		Ingen cirrhose	90 % (26/29)
		Cirrhose	60 % (6/10)
Behandlingsnaive (VALENCE)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	97 % (31/32)
		Ingen cirrhose	97 % (29/30)
		Cirrhose	100 % (2/2)
Behandlingserfarne (VALENCE)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	90 % (37/41)
		Ingen cirrhose	91 % (30/33)
		Cirrhose	88 % (7/8)
Behandlingserfarne (FUSION)	SOF+RBV 16 uker	Totalt	89 % (31/35)
		Ingen cirrhose	92 % (24/26)

Pasientpopulasjon (studienummer/-navn)	Regime/Varighet	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
		Cirrhose	78 % (7/9)
Behandlingsnaive med samtidig Hiv-infeksjon (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 uker	Totalt	88 % (23/26)
		Ingen cirrhose	88 % (22/25)
		Cirrhose	100 % (1/1)
Behandlingerferne med samtidig Hiv-infeksjon (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 uker	Totalt ^a	93 % (14/15)
		Ingen cirrhose ^a	92 % (12/13)
		Cirrhose ^a	100 % (2/2)
Behandlingsnaive (ELECTRON ^b og PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 uker	Totalt ^c	96 % (25/26)
Behandlingerferne (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 uker	Totalt	96 % (22/23)
		Ingen cirrhose	100 % (9/9)
		Cirrhose	93 % (13/14)

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

a. Disse dataene er foreløpige.

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

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

Tabell 22: Resultater etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 3

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

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

a. Disse dataene er foreløpige.

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

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

Tabell 23: Resultater etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 4, 5 og 6

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

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Studie 0154 var en åpen studie som evaluerte sikkerheten og effekten av 24 ukers behandling med sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin hos 20 genotype 1 eller 3 HCV-infiserte pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke trengte dialyse. Etter behandling med sofosbuvir 200 mg eller 400 mg i kombinasjon med ribavirin var SVR12-raten hos pasienter med ESRD henholdsvis 40 % og 60 %. Sikkerheten og effekten av 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos 18 genotype 1 HCV-infiserte pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke trengte dialyse ble også undersøkt i studie 0154. Ved baseline hadde to pasienter cirrhose og gjennomsnittlig eGFR var 24,9 ml/minutt (område: 9,0-39,6). SVR12 ble oppnådd hos 100 % (18/18) av pasienter behandlet med ledipasvir/sofosbuvir.

Studie 4063 var en åpen studie som evaluerte en fast dosekombinasjon av sofosbuvir og ledipasvir hos 95 pasienter med HCV-infeksjon og ESRD som trengte dialyse. SVR-ratene for i 8, 12 og 24 ukers behandlingsgruppe med ledipasvir/sofosbuvir var henholdsvis 93 % (42/45), 100 % (31/31) og 79 % (15/19). Av de syv pasientene som ikke oppnådde SVR12, var det ingen som fikk virologisk svikt eller tilbakefall.

Studie 4062 var en åpen studie som evaluerte en fast dosekombinasjon av sofosbuvir og velpatasvir hos 59 HCV-infiserte pasienter med ESRD som trengte dialyse. SVR-raten var 95 % (56/59); av de tre pasientene som ikke oppnådde SVR12, hadde én fullført behandlingen med sofosbuvir og velpatasvir og fått tilbakefall.

Pediatrisk populasjon

Effekten til sofosbuvir hos HCV-infiserte pasienter i alderen 3 år og eldre ble evaluert i en fase 2, åpen klinisk studie som inkluderte 106 pasienter med kronisk HCV-infeksjon av genotype 2 (n = 31) eller genotype 3 (n = 75). Pasienter med HCV-infeksjon av genotype 2 eller 3 i studien ble behandlet med sofosbuvir med ribavirin i henholdsvis 12 eller 24 uker.

Pasienter i alderen 12 til < 18 år:

Sofosbuvir ble evaluert hos 52 pasienter i alderen 12 til < 18 år med HCV-infeksjon av genotype 2 (n = 13) eller genotype 3 (n = 39). Median alder var 15 år (område: 12 til 17), 40 % av pasientene var kvinner, 90 % var hvite, 4 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 2 % var asiatiske, 4 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig vekt var 60,4 kg (område: 29,6 til 75,6 kg), 17 % var behandlingserfarne, 65 % hadde baseline HCV RNA-nivå høyere enn eller lik 800 000 IE/ml, og ingen pasienter hadde kjent cirrhose. De fleste pasientene (69 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR12-raten var 98 % (100 % [13/13] hos genotype 2-pasienter og 97 % [38/39] hos genotype 3-pasienter). Ingen pasienter fikk virologisk svikt eller tilbakefall under behandling; én pasient med HCV genotype 3-infeksjon oppnådde SVR4, men møtte ikke til SVR12-besøket.

Pasienter i alderen 6 til < 12 år:

Sofosbuvir ble evaluert hos 41 pasienter i alderen 6 til < 12 år med HCV-infeksjon av genotype 2 (n = 13) eller genotype 3 (n = 28). Median alder var 9 år (område: 6 til 11), 73 % av pasientene var kvinner, 71 % var hvite og 20 % var asiatiske, 15 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig vekt var 33,7 kg (område: 15,1 til 80,0 kg), 98 % var behandlingsnaive, 46 % hadde baseline HCV RNA-nivå høyere enn eller lik 800 000 IE/ml, og ingen pasienter hadde kjent cirrhose. De fleste pasientene (98 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR12-raten var 100 % (100 % [13/13] hos genotype 2-pasienter og 100 % [28/28] hos genotype 3-pasienter). Ingen pasienter fikk virologisk svikt eller tilbakefall under behandling.

Pasienter i alderen 3 til < 6 år:

Sofosbuvir ble evaluert hos 13 pasienter i alderen 3 til < 6 år med HCV-infeksjon av genotype 2 (n = 5) eller genotype 3 (n = 8). Median alder var 4 år (område: 3 til 5), 77 % av pasientene var kvinner, 69 % var hvite, 8 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 8 % var asiatiske, 8 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig vekt var 16,8 kg (område: 13,0 til 19,2 kg), 100 % var behandlingsnaive, 23 % hadde baseline HCV RNA-nivå høyere enn eller lik 800 000 IE/ml, og ingen pasienter hadde kjent cirrhose. De fleste pasientene (85 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR12-raten var 92 % (80 % [4/5] hos genotype 2-pasienter og 100 % [8/8] hos genotype 3-pasienter). Ingen pasienter fikk virologisk svikt eller tilbakefall under behandling; én pasient med genotype 2 HCV-infeksjon avsluttet studiebehandlingen før tiden etter tre dager grunnet vond smak av studielegemidlet og møtte ikke til etterbehandling i uke 12.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Sofosbuvir er et nukleotid prodrug som metaboliseres i utstrakt grad. Den aktive metabolitten dannes i hepatocytter og er ikke observert i plasma. Den dominerende (>90 %) metabolitten, GS-331007, er inaktiv. Den dannes via metabolismeveier som er sekvensielle og parallelle med dannelse av aktiv metabolitt.

Absorpsjon

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

Effekten av mat

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Kjønn og rase

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Tabell 24 gir en oppsummering av effekten av forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon (RI) på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007, sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon, som beskrevet i teksten nedenfor.

Tabell 24: Effekt av forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon på eksponering (AUC) for sofosbuvir og GS-331007 sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon

	HCV-negative forsøkspersoner					HCV-infiserte forsøkspersoner	
	Lett RI (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$)	Moderat RI (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$)	Alvorlig RI (eGFR < 30 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$)	ESRD trenger dialyse		Alvorlig RI (eGFR < 30 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$)	ESRD trenger dialyse
				Dosert 1 time før dialyse	Dosert 1 time etter dialyse		
Sofosbuvir	1,6 ganger↑	2,1 ganger↑	2,7 ganger↑	1,3 ganger↑	1,6 ganger↑	~2 ganger↑	1,9 ganger↑
GS-331007	1,6 ganger↑	1,9 ganger↑	5,5 ganger↑	≥ 10 ganger↑	≥ 20 ganger↑	~7 ganger↑	21 ganger↑

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert hos HCV-negative voksne pasienter med lett (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$), moderat (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$) og pasienter med ESRD som trengte hemodialyse etter en enkeltdose med 400 mg sofosbuvir, i forhold til voksne pasienter med normal nyrefunksjon (eGFR > 80 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$). GS-331007 fjernes effektivt ved hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på omkring 53 %. Etter en enkeltdose på 400 mg med sofosbuvir, fjernet en 4 timers hemodialyse 18 % av administrert sofosbuvirdose.

Hos HCV-infiserte voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ble behandlet med sofosbuvir 200 mg med ribavirin (n = 10) eller sofosbuvir 400 mg med ribavirin (n = 10) i 24 uker eller ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) i 12 uker, var farmakokinetikken til sofosbuvir og GS-331007 samsvarende med det som ble observert hos HCV-negative voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

I fase 2/3-studiene av ledipasvir/sofosbuvir og sofosbuvir/velpatasvir ble farmakokinetikken til sofosbuvir og GS-331007 undersøkt hos HCV-infiserte voksne pasienter med ESRD som trengte dialyse og ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) i 8, 12 eller 24 uker eller sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) i 12 uker, og sammenlignet med pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert etter 7-dagers dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-infiserte voksne pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-klasse B og C). I forhold til pasienter med normal leverfunksjon var sofosbuvirs AUC₀₋₂₄ 126 % og 143 % høyere ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens GS-331007s AUC₀₋₂₄ var henholdsvis 18 % og 9 % høyere. Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte voksne pasienter indikerte at cirrhose ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007. Ingen dosejustering av sofosbuvir anbefales for pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Sofosbuvir- og GS-331007-eksponering hos barn i alderen 3 år og eldre var tilsvarende som hos voksne i fase 2/3-studier etter administrasjon av sofosbuvir. Farmakokinetikken til sofosbuvir og GS-331007 har ikke blitt fastslått hos barn < 3 år (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

Sofosbuvir-derivert materiale passerte placenta hos drektige rotter og til melken hos diegivende rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E421)
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Kolloidale vannfri silika
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid
Makrogol
Talkum
Jernoksid, gult

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

6 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sovaldi 400 mg tabletter er pakket i bokser av høytetthetspolyetylen (HDPE) med barnesikret polypropylen lukkeanordning, som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter med silikageltørremiddel og polyesterspiral.

Sovaldi 200 mg tabletter er pakket i bokser av høytetthetspolyetylen (HDPE) med barnesikret polypropylen lukkeanordning, som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter og polyesterspiral.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- ytteresker som inneholder 1 boks à 28 filmdrasjerte tabletter
- og kun for 400 mg tabletter, ytteresker som inneholder 84 (3 bokser à 28) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

EU/1/13/894/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2014

Dato for siste fornyelse: 17. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 150 mg drasjert granulat i dosepose

Sovaldi 200 mg drasjert granulat i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sovaldi 150 mg drasjert granulat i dosepose

Hver dosepose inneholder 150 mg sofosbuvir.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 150 mg dosepose inneholder 173 mg laktose (som monohydrat).

Sovaldi 200 mg drasjert granulat i dosepose

Hver dosepose inneholder 200 mg sofosbuvir.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 200 mg dosepose inneholder 231 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat, drasjert i dosepose.

Hvitt til offwhite drasjert granulat i dosepose.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sovaldi er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Den anbefalte dosen av Sovaldi hos barn i alderen 3 år og eldre er basert på vekt (som beskrevet i tabell 2). Sovaldi skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

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

Tabell 1: Anbefalte samtidig administrerte legemidler og behandlingsvarighet for voksne og barn som behandles med Sovaldi i kombinasjonsterapi

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

* Inkluderer pasienter som er koinfisert med humant immunsviktivirus (hiv).

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

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

c. Voksne: vektbasert ribavirin (< 75 kg = 1000 mg og ≥ 75 kg = 1200 mg) og administreres oralt i to doser, sammen med mat. Barn: se tabell 3 for doseanbefalinger for ribavirin

d. Se tabell 2 for vektbaserte doseringsanbefalinger for Sovaldi for barn i alderen 3 år og eldre.

e. Se tabell 3 for vektbaserte doseringsanbefalinger for ribavirin for barn i alderen 3 år og eldre.

f. Se «Spesielle populasjoner – Pasienter som venter på levertransplantasjon» nedenfor.

Tabell 2: Dosering for barn i alderen 3 år og eldre som bruker Sovaldi oralt granulat*

Kroppsvekt (kg)	Dosering av Sovaldi oralt granulat	Sofosbuvir, daglig dose
≥ 35	to 200 mg doseposer én gang daglig	400 mg/dag
17 til < 35	én 200 mg dosepose én gang daglig	200 mg/dag
< 17	én 150 mg dosepose én gang daglig	150 mg/dag

* Sovaldi er også tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter for bruk hos barn med CHC i alderen 3 år og eldre (se pkt. 5.1). Se preparatomtalen til Sovaldi 200 mg eller 400 mg tabletter.

Følgende ribavirindosering anbefales til barn i alderen 3 år og eldre hvor ribavirin fordeles på to daglige doser gitt sammen med mat.

Tabell 3: Veiledning for ribavirindosering ved administrering i kombinasjon med Sovaldi til HCV-infiserte barn i alderen 3 år og eldre

Kroppsvekt (kg)	Ribavirindose*
< 47	15 mg/kg/dag
47-49	600 mg/dag
50-65	800 mg/dag
66-80	1000 mg/dag
> 81	1200 mg/dag

* Den daglige dosen av ribavirin er vektbasert og administreres oralt i to doser, sammen med mat.

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

Doseendring hos voksne

Dosereduksjon av Sovaldi er ikke anbefalt.

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

Hvis en pasient får alvorlige bivirkninger som potensielt kan settes i sammenheng med ribavirin, bør ribavirindosen hvis mulig endres eller seponeres til bivirkningen dempes eller avtar i alvorlighetsgrad. I tabell 4 er det oppgitt retningslinjer for doseendringer og seponering basert på pasientens hemoglobinkonsentrasjon og hjertetilstand.

Tabell 4: Retningslinjer for endring av ribavirindose for samtidig administrering med Sovaldi hos voksne

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

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

Doseendring hos barn i alderen 3 år og eldre

Dosereduksjon av Sovaldi er ikke anbefalt.

Hvis en pasient får alvorlige bivirkninger som potensielt kan settes i sammenheng med ribavirin, bør ribavirindosen hvis mulig endres eller seponeres til bivirkningen dempes eller avtar i alvorlighetsgrad. Se forskrivningsinformasjonen for ribavirin for veiledning vedrørende doseendring eller seponering.

Seponering av dosering

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

Oppkast og doser som ikke tas

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Sovaldi er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Data vedrørende sikkerheten er begrenset hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] <30 ml/minutt/1,73 m²) og terminal nyresykdom (ESRD) som

trenge hemodialyse. Sovaldi kan brukes hos disse pasientene uten dosejustering når ingen andre relevante behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter som venter på levertransplantasjon

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

Voksne levertransplanterte pasienter

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

Pediatrisk populasjon i alderen < 3 år

Sikkerhet og effekt av Sovaldi hos barn i alderen < 3 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Sovaldi skal tas like før mat, like etter mat eller sammen med mat.

Du kan bruke mat eller vann til hjelp med å svelge Sovaldi oralt granulat slik det er beskrevet nedenfor. Alternativt kan Sovaldi svelges uten mat eller vann.

Inntak av Sovaldi granulat sammen med mat til hjelp med å svelge det

For bruk sammen med mat til hjelp med å svelge granulatet, skal pasienter instrueres om å drysse granulatet på en eller flere skjeer med ikke-syrlig myk mat ved eller under romtemperatur. Pasienter skal instrueres om å ta Sovaldi granulat innen 30 minutter etter at det er blitt blandet forsiktig med mat, og svelge alt uten å tygge for å unngå den bitre smaken. Eksempler på ikke-syrlig mat omfatter sjokoladesirup, potetmos eller iskrem.

Inntak av Sovaldi granulat sammen med vann til hjelp med å svelge det

For å ta det sammen med vann skal pasienter instrueres om at granulatet kan tas direkte i munnen og svelges med vann.

Inntak av Sovaldi granulat uten mat eller vann

For å ta det uten mat eller vann skal pasienter instrueres om at granulatet kan tas direkte i munnen og svelges. Pasienter bør instrueres om å svelge alt uten å tygge (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Det er rapportert livstruende tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk når regimer som inneholder sofosbuvir brukes i kombinasjon med amiodaron. Bradykardi har som regel oppstått innen timer eller dager, men det er observert tilfeller etter lengre tid, opp til to uker etter oppstart av HCV-behandling.

Amiodaron bør kun brukes hos pasienter som behandles med Sovaldi når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig, anbefales det å la pasienten gjennomgå hjerterovervåking i kliniske omgivelser i de første 48 timene av samtidig administrasjon. Deretter bør hjerterefrekvensen monitoreres daglig poliklinisk eller på egenhånd i minst de første to ukene av behandlingen.

På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med Sovaldi, gjennomgå hjerterovervåking som beskrevet ovenfor.

Alle pasienter som bruker, eller nylig har brukt, amiodaron bør advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

Koinfeksjon med HCV/HBV (hepatitt B-virus)

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

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

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

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

Behandling av pasienter med HCV-infeksjon genotype 5 eller 6

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

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

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

Samtidig administrering av andre direktevirkende antivirale legemidler mot HCV

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

Graviditet og samtidig bruk av ribavirin

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

Bruk sammen med moderate P-gp-induktorer

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

Bruk hos pasienter med diabetes

Diabetikere kan oppleve forbedret glukosekontroll etter behandlingsstart med direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C. Dette kan gi symptomatisk hypoglykemi. Glukosenivåer bør monitoreres nøye, spesielt de første tre månedene av behandlingen, og diabetesbehandlingen bør endres ved behov. Legen som er ansvarlig for pasientens diabetesbehandling bør informeres ved oppstart av behandling med direktevirkende antivirale legemidler.

Nedsatt nyrefunksjon

Data vedrørende sikkerheten er begrenset hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/minutt/1,73 m²) og ESRD som trengte hemodialyse. Sovaldi kan brukes hos disse pasientene uten dosejustering når ingen andre relevante behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Når Sovaldi brukes i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, henvises det også til preparatomtalen for ribavirin for pasienter med kreatininclearance (CrCl) <50 ml/minutt (se også pkt. 5.2).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sofosbuvir er et nukleotid prodrug. Etter oral administrering av Sovaldi absorberes sofosbuvir raskt og gjennomgår utstrakt first-pass-metabolisme i lever og tarm. Intracellulær hydrolytisk spaltning av prodrug, katalysert av enzymer inkludert karboksylesterase 1 og sekvensielle fosforyleringsstrinn som katalyseres av nukleotidkinaser, fører til dannelsen av farmakologisk aktivt uridinnukleosidanalogtrifosfat. Den dominerende inaktive sirkulerende metabolitten GS-331007 som står for mer enn 90 % av systemisk eksponering for legemiddelrelatert materiale, dannes via

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

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

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

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

Pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

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

Følger av behandling med direktevirkende antivirale midler på legemidler som metaboliseres av leveren

Farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres av leveren (f.eks. immunsuppressive legemidler slik som kalsineurinhemmere) kan påvirkes av endringer i leverfunksjonen under behandling med direktevirkende antivirale midler i forbindelse med behandling av HCV.

Andre interaksjoner

Informasjon om legemiddelinteraksjoner for Sovaldi ved potensiell samtidig bruk av legemidler er oppsummert i tabell 5 under (hvor 90 % konfidensintervall (KI) av det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold (GLSM) var innenfor «↔», over «↑» eller under «↓» det forhåndsbestemte ekvivalensområdet). Tabellen er ikke altomfattende.

Tabell 5: Interaksjoner mellom Sovaldi og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemidelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
ANALEPTIKA		
Modafinil	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi og modafinil forventes å redusere konsentrasjonen av sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Sovaldi. Samtidig administrasjon anbefales derfor ikke.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Effekt på konsentrasjon av amiodaron og sofosbuvir er ikke kjent.	Samtidig administrasjon av amiodaron og regimer med sofosbuvir kan forårsake alvorlig symptomatisk bradykardi. Brukes kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking er anbefalt hvis amiodaron gis samtidig med Sovaldi (se pkt. 4.4 og 4.8).
ANTIKOAGULANTIA		
Vitamin K-antagonister	Interaksjon ikke studert.	Nøye overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister. Dette på grunn av forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Sovaldi.
ANTIEPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Sovaldi er kontraindisert sammen med fenobarbital og fenytoin (se pkt. 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) (Induksjon av P-gp)	Sovaldi er kontraindisert sammen med karbamazepin (se pkt. 4.3).
Okskarbazepin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi og okskarbazepin forventes å redusere konsentrasjonen av sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Sovaldi. Samtidig administrering anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin ^f (600 mg enkeltdose)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C _{min} (NA) (Induksjon av P-gp)	Sovaldi er kontraindisert sammen med rifampicin (se pkt. 4.3).

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
Rifabutin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C _{min} (NA) (Induksjon av P-gp)	Ingen dosejustering av Sovaldi er nødvendig når Sovaldi og rifabutin brukes samtidig.
Rifapentin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi og rifapentin forventes å redusere konsentrasjonen av sofosbuvir og videre redusere den terapeutiske effekten av Sovaldi. Samtidig administrering anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).
URTE-KOSTTILSKUDD		
Johannesurt	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induksjon av P-gp)	Sovaldi er kontraindisert sammen med johannesurt (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALE HCV-MIDLER: HCV-PROTEASEHEMMERE		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV eller BOC)	Det finnes ingen legemiddelinteraksjonsdata om samtidig administrering av Sovaldi og boceprevir eller telaprevir.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon ^f (Metadon vedlikeholdsterapi [30 til 130 mg/daglig])	<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) <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) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00, 1,69) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89, 1,22) C _{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller metadon er nødvendig når sofosbuvir og metadon brukes samtidig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin ^c (600 mg enkeltdose)	<i>Ciklosporin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) C_{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller ciklosporin er nødvendig ved oppstart av samtidig administrasjon. I etterkant kan nøye overvåkning og potensiell dosejustering av ciklosporin være påkrevet.
Takrolimus ^e (5 mg enkeltdose)	<i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59, 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84, 1,40) C_{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller takrolimus er nødvendig ved oppstart av samtidig administrasjon. I etterkant kan nøye overvåkning og potensiell dosejustering av takrolimus være påkrevet.
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: REVERS TRANSKRIPTASEHEMMERE		
Efavirenz ^f (600 mg én gang daglig) ^d	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller efavirenz er nødvendig når sofosbuvir og efavirenz brukes samtidig.
Emtricitabin ^f (200 mg én gang daglig) ^d	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller emtricitabin er nødvendig når sofosbuvir og emtricitabin brukes samtidig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
Tenofovirdisoproksil ^f (245 mg én gang daglig) ^d	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller tenofovirdisoproksil er nødvendig når sofosbuvir og tenofovirdisoproksil brukes samtidig.
Rilpivirin ^f (25 mg én gang daglig)	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90, 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,27) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,04) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller rilpivirin er nødvendig når sofosbuvir og rilpivirin brukes samtidig.
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: HIV PROTEASEHEMMERE		
Darunavir forsterket med ritonavir ^f (800/100 mg én gang daglig)	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller darunavir (forsterket med ritonavir) er nødvendig når sofosbuvir og darunavir brukes samtidig.
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: INTEGRASEHEMMERE		
Raltegravir ^f (400 mg to ganger daglig)	<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) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99, 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av sofosbuvir eller raltegravir er nødvendig når sofosbuvir og raltegravir brukes samtidig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Anbefalinger for samtidig administrasjon med Sovaldi
ORALE PREVENSJONSMIDLER		
Norgestimat/etinylostradiol	<i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93, 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92, 1,20) C_{min} (NA) <i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98, 1,44) C_{min} (NA) <i>Etinylostradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96, 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93, 1,25) C_{min} (NA)	Ingen dosejustering av norgestimat/etinylostradiol er nødvendig når sofosbuvir og norgestimat/etinylostradiol brukes samtidig.

NA = ikke tilgjengelig/ikke relevant

- Gjennomsnittlig forhold (90 % KI) for farmakokinetikken til legemidlet som ble administrert med/uten sofosbuvir og gjennomsnittlig forhold for sofosbuvir og GS-331007 med/uten samtidig administrert legemiddel. Ingen effekt = 1,00
- Alle interaksjonsstudier er gjort med friske forsøkspersoner
- Sammenligning basert på historisk kontroll
- Administrert som Atripla
- Bioekvivalensområde 80 % – 125 %
- Ekvivalensområde 70 % – 143 %

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Når Sovaldi brukes i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, må ekstrem forsiktighet utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter eller partnere til mannlige pasienter. Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er vist hos alle dyrearter eksponert for ribavirin (se pkt. 4.4). Fertile kvinner eller deres mannlige partnere må bruke en sikker form for prevensjon under behandlingen og i en periode etter behandlingen som anbefalt i preparatomtalen for ribavirin. Det henvises til preparatomtalen for ribavirin for ytterligere informasjon.

Graviditet

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

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

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

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

Amming

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

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

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen hos voksne

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

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

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert for sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (tabell 6). Bivirkningene er listet opp nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 6: Bivirkninger identifisert for sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa og ribavirin

Frekvens	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer:</i>		
Vanlige	nasofaryngitt	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>		
Svært vanlige	reduert hemoglobin	anemi, nøyтроpeni, redusert antall lymfocytter, redusert antall blodplater
Vanlige	anemi	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>		
Svært vanlige	nedsatt appetitt ^d	nedsatt appetitt
Vanlige		vektreduksjon
<i>Psykiatriske lidelser:</i>		
Svært vanlige	insomni	insomni
Vanlige	depresjon	depresjon, angst, agitasjon
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>		
Svært vanlige	hodepine	svimmelhet, hodepine
Vanlige	oppmerksomhetsforstyrrelse	migrene, nedsatt hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelse

Frekvens	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Øyesykdommer:</i>		
Vanlige		tåkesyn
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>		
Svært vanlige		dyspné, hoste
Vanlige	dyspné, anstrengelsesdyspné, hoste	anstrengelsesdyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>		
Svært vanlige	kvalme	diaré, kvalme, oppkast
Vanlige	ubehag i abdomen, forstoppelse, dyspepsi	forstoppelse, munntørrehet, gastroøsofageal refluks
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>		
Svært vanlige	økt bilirubin i blodet	økt bilirubin i blodet
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>		
Svært vanlige		utslett, kløe
Vanlige	alopesi, tørr hud, kløe	alopesi, tørr hud
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>		
Svært vanlige		artralgi, myalgi
Vanlige	artralgi, ryggsmarter, muskelspasmer, myalgi	ryggsmarter, muskelspasmer
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>		
Svært vanlige	tretthet, irritasjon	frostrier, tretthet, influensalignende sykdom, irritasjon, smerte, pyreksi
Vanlige	pyreksi, asteni	brystsmerter, asteni

a. SOF = sofosbuvir, b. RBV = ribavirin, c. PEG = peginterferon alfa, d. Nedsatt appetitt ble identifisert som en bivirkning av Sovaldi i kombinasjon med ribavirin mikstur, oppløsning hos barn i alderen 3 til < 12 år

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertearytmier

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk når regimer som inneholder sofosbuvir brukes i kombinasjon med amiodaron og/eller andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hudsykdommer

Frekvens ikke kjent: Stevens-Johnsons syndrom

Andre spesielle populasjoner

Hiv/HCV-koinfeksjon

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

Pasienter som venter på levertransplantasjon

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sofosbuvir i en fast dosekombinasjon med ledipasvir ble administrert i 12 uker til 18 pasienter med CHC-genotype 1 og alvorlig nedsatt nyrefunksjon i en åpen studie (studie 0154). Sikkerheten til sofosbuvir i en fast dosekombinasjon med enten ledipasvir eller velpatasvir har blitt undersøkt hos 154 pasienter med ESRD som trengte dialyse (studie 4062 og studie 4063). I denne sammenhengen økte eksponering for sofosbuvirmetabolitt GS-331007 20 ganger, som overskrider nivåer hvor bivirkninger ble observert i prekliniske studier. I dette begrensede kliniske datasettet var forekomsten av bivirkninger og dødsfall ikke klart høyere enn det som forventes hos ESRD-pasienter.

Voksne levertransplanterte pasienter

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten til Sovaldi hos barn i alderen 3 år og eldre er basert på data fra 106 pasienter som ble behandlet med Sovaldi og ribavirin i 12 uker (genotype 2-pasienter) og 24 uker (genotype 3-pasienter) i en fase 2, åpen klinisk studie. Ingen bivirkninger spesifikk for Sovaldi har blitt identifisert. Bivirkningene som ble observert var generelt overensstemmende med de som ble observert i kliniske studier av Sovaldi pluss ribavirin hos voksne (se tabell 6). Nedsatt appetitt ble identifisert som en svært vanlig bivirkning av Sovaldi i kombinasjon med ribavirin mikstur, oppløsning hos barn i alderen 3 til < 12 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AP08

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet

I HCV-replikonanalyser var de effektive konsentrasjonene (EC_{50} -verdiene) av sofosbuvir mot fullengde replika fra genotype 1a, 1b, 2a, 3a og 4a henholdsvis 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 og 0,04 μM , og EC_{50} -verdiene for sofosbuvir mot kimere 1b-replika som kodet for NS5B fra genotype 2b, 5a eller 6a, var 0,014 til 0,015 μM . Gjennomsnittlig $\pm$ SD EC_{50} for sofosbuvir mot kimere replika som kodet for NS5B-sekvenser fra kliniske isolater, var $0,068 \pm 0,024 \mu M$ for genotype 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029 \mu M$ for genotype 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018 \mu M$ for genotype 2 ($n = 15$) og $0,085 \pm 0,034 \mu M$ for genotype 3a ($n = 106$). I disse analysene var *in vitro* antiviral aktivitet hos sofosbuvir mot de mindre vanlige genotypene 4, 5 og 6, omtrent som for genotype 1, 2 og 3.

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

Resistens

I cellekultur

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

I kliniske studier - voksne

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

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

Effekt av baseline HCV-polymorfisme på behandlingsresultat

Voksen populasjon

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

Pediatrik populasjon

Forekomst av NS5B-RAV påvirket ikke behandlingsutfallet. Alle pasienter med baseline NS5B-nukleosidhemmer-RAV oppnådde SVR etter behandling med sofosbuvir.

Kryssresistens

HCV-replika som uttrykte den sofosbuvir-assosierte resistenssubstitusjonen S282T var fullstendig følsomme overfor andre klasser med anti-HCV-midler. Sofosbuvir opprettholdt aktivitet mot NS5B-substitusjonene L159F og L320F assosiert med resistens mot andre nukleosidhemmere. Sofosbuvir var fullstendig aktiv mot substitusjoner assosiert med resistens mot andre direkte virkende antivirale legemidler med andre virkningsmekanismer, som NS5B ikke-nukleosidhemmere, NS3-proteasehemmere og NS5A-hemmere.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

Behandlingsnaive voksne pasienter - NEUTRINO (studie 110)

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

Behandlede pasienter (n = 327) hadde en median alder på 54 år (område: 19 til 70), 64 % av pasientene var menn, 79 % var hvite, 17 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 14 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 29 kg/m² (område: 18 til 56 kg/m²), 78 % hadde baseline HCV RNA høyere enn 6 log₁₀ IE/ml, 17 % hadde cirrhose, 89 % hadde HCV genotype 1 og 11 % hadde HCV genotype 4, 5 eller 6. Tabell 7 fremstiller responsratene for behandlingsgruppen med sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 7: Responsrater i NEUTRINO-studien

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

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

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

Responssratene for utvalgte undergrupper er fremstilt i tabell 8.

Tabell 8: SVR12-rater for utvalgte undergrupper i NEUTRINO

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

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

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

Kliniske studier av pasienter med kronisk hepatitt C genotype 2 og 3

Behandlingsnaive voksne - FISSION (studie 1231)

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

Behandlede pasienter (n = 499) hadde en median alder på 50 år (område: 19 til 77), 66 % av pasientene var menn, 87 % var hvite, 3 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 14 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 28 kg/m² (område: 17 til 52 kg/m²), 57 % hadde HCV RNA-nivå høyere enn 6 log₁₀ IE/ml, 20 % hadde cirrhose, 72 % hadde HCV genotype 3. Tabell 9 fremstiller responssratene for behandlingsgruppene med sofosbuvir + ribavirin og peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 9: Responssrater i FISSION-studien

	SOF+RBV 12 uker (n = 256)^a	PEG+RBV 24 uker (n = 243)
Totalt SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotype 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotype 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Resultat for pasienter uten SVR12		
Virologisk svikt under behandling	<1 % (1/256)	7 % (18/243)
Tilbakefall ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Annet ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

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

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

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

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

Responsrater for pasienter med cirrhose ved baseline er fremstilt i tabell 10 etter HCV genotype.

Tabell 10: SVR12-rater etter cirrhose og genotype i FISSION-studien

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

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

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

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

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

Tabell 11: Responsrater i POSITRON-studien

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

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

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

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

Tabell 12 fremstiller analyse av undergruppene etter genotype for cirrhose og interferonklassifisering.

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

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

Tidligere behandlede voksne - FUSION (studie 108)

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

Behandlede pasienter (n = 201) hadde en median alder på 56 år (område: 24 til 70), 70 % av pasientene var menn, 87 % var hvite, 3 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 9 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 29 kg/m² (område: 19 til 44 kg/m²), 73 % hadde baseline HCV RNA-nivå høyere enn 6 log₁₀ IE/ml, 34 % hadde cirrhose, 63 % hadde HCV genotype 3, 75 % hadde tidligere hatt tilbakefall. Tabell 13 fremstiller responsrater for behandlingsgruppene med sofosbuvir + ribavirin i 12 uker og 16 uker.

Tabell 13: Responsrater i FUSION-studien

	SOF+RBV 12 uker (n = 103)^a	SOF+RBV 16 uker (n = 98)^a
Totalt SVR12	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotype 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotype 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Resultat for pasienter uten SVR12		
Virologisk svikt under behandling	0/103	0/98
Tilbakefall ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Annet ^c	3 % (3/103)	0/98

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

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

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

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

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

	Genotype 2		Genotype 3	
	SOF+RBV 12 uker (n = 39)	SOF+RBV 16 uker (n = 35)	SOF+RBV 12 uker (n = 64)	SOF+RBV 16 uker (n = 63)
Cirrhose				
Nei	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Ja	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)

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

Behandlingsnaive og tidligere behandlede voksne VALENCE (studie 133)

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

Behandlede pasienter (n = 419) hadde en median alder på 51 år (område: 19 til 74), 60 % av pasientene var menn, median kroppsmasseindeks var 25 kg/m² (område: 17 til 44 kg/m²), gjennomsnittlig baseline HCV RNA-nivå var 6,4 log₁₀ IE/ml, 21 % hadde cirrhose, 78 % hadde HCV genotype 3, 65 % hadde tidligere hatt tilbakefall. Tabell 1 fremstiller responsrater for behandlingsgruppene med sofosbuvir + ribavirin i 12 uker og 24 uker.

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

Tabell 15: Responsrater i VALENCE-studien

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

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

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

Tabell 16 fremstiller analyse av undergruppene etter genotype for cirrhose og eksponering for tidligere HCV-behandling.

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

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

SVR12 til SVR24 overensstemmelse

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

Klinisk effekt og sikkerhet hos spesielle populasjoner

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

Sofosbuvir ble studert i en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerhet og effekt av 12 eller 24 ukers behandling med sofosbuvir og ribavirin hos pasienter med kronisk hepatitt C genotype 1, 2 eller 3, samtidig infiserte med hiv-1. Pasienter med genotype 2 og 3 var enten behandlingsnaive eller -erfarne, mens pasienter med genotype 1 var naive for tidligere behandling. Varigheten av behandlingen var 12 uker for behandlingsnaive pasienter med HCV-infeksjon genotype 2 eller 3 og 24 uker for behandlingserfarne pasienter med HCV-infeksjon genotype 3, samt pasienter med HCV-infeksjon genotype 1. Pasientene fikk 400 mg sofosbuvir og vektbasert ribavirin (1000 mg for pasienter som veier <75 kg eller 1200 mg for pasienter som veier ≥75 kg). Pasientene fikk enten ikke antiretroviral terapi med et CD4+ celleantall >500 celler/mm³ eller hadde virologisk undertrykt hiv-1 med et CD4+ celleantall >200 celler/mm³. 95 % av pasientene fikk antiretroviral terapi da de ble inkludert i studien. Foreløpige SVR12-data er tilgjengelige for 210 pasienter.

Tabell 17 presenterer responsrater etter genotype og eksponering for tidligere HCV-behandling.

Tabell 17: Responsrater i PHOTON-1-studien

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

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

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

Tabell 18 fremstiller analyse av undergruppene etter genotype for cirrhose.

Tabell 18: SVR12-rater for utvalgte undergrupper etter genotype i PHOTON-1-studien

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

BN = behandlingsnaive, BE = behandlingserfarne.

Voksne pasienter som venter på levertransplantasjon - studie 2025

Sofosbuvir ble studert hos HCV-infiserte pasienter før de gjennomgikk levertransplantasjon i en åpen klinisk studie som evaluerte sikkerhet og effekt av sofosbuvir og ribavirin når det ble administrert før transplantasjon for å hindre oppblussing av HCV-infeksjon etter transplantasjon. Det primære endepunktet i studien var virologisk respons etter transplantasjon (pTVR, HCV RNA <LLOQ 12 uker

etter transplantasjon). HCV-infiserte pasienter, uavhengig av genotype, med hepatocellulært karsinom (HCC) som tilfredsstilte MILAN-kriteriene fikk 400 mg sofosbuvir og 1000-1200 mg ribavirin daglig i høyst 24 uker, deretter endret til 48 uker, eller til de skulle få levertransplantasjon, alt etter hvilken av disse som kom først. En interimanalyse ble utført hos 61 pasienter som fikk sofosbuvir og ribavirin; flertallet av pasientene hadde HCV genotype 1, 44 hadde CPT-klasse A, og 17 pasienter hadde CPT-klasse B. Av disse 61 pasientene, fikk 44 levertransplantasjon etter opptil 48 uker med behandling med sofosbuvir og ribavirin, 41 hadde HCV RNA <LLOQ ved tidspunktet for levertransplantasjon. De virologiske responsratene til de 41 transplanterte pasientene med HCV RNA <LLOQ er beskrevet i tabell 19. Varigheten av virussuppresjon før transplantasjon var den mest prediktive faktoren for pTVR hos dem som hadde HCV RNA <LLOQ ved tidspunktet for transplantasjonen.

Tabell 19: Virologisk respons etter transplantasjon hos pasienter med HCV RNA <LLOQ ved tidspunktet for transplantasjon

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

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

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

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

Levertransplanterte voksne pasienter – studie 0126

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

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

Oversikt over resultater etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene

Følgende tabeller (tabell 20 til tabell 23) fremstiller data fra fase 2- og fase 3-studier som er relevante for doseringen, for å hjelpe leger med å fastsette det beste regimet for individuelle pasienter.

Tabell 20: Resultater etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 1

Pasientpopulasjon (studienummer/-navn)	Regime/Varighet	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 uker	Totalt	90 % (262/292)
		Genotype 1a	92 % (206/225)
		Genotype 1b	83 % (55/66)
		Ingen cirrhose	93 % (253/273)
		Cirrhose	80 % (43/54)

Pasientpopulasjon (studienummer/-navn)	Regime/Varighet	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingsnaive med samtidig Hiv-infeksjon (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 uker	Totalt	76 % (87/114)
		Genotype 1a	82 % (74/90)
		Genotype 1b	54 % (13/24)
		Ingen cirrhose	77 % (84/109)
		Cirrhose	60 % (3/5)
Behandlingsnaive (QUANTUM ^b og 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 uker	Totalt ^c	65 % (104/159)
		Genotype 1a ^c	69 % (84/121)
		Genotype 1b ^c	53 % (20/38)
		Ingen cirrhose ^c	68 % (100/148)
		Cirrhose ^c	36 % (4/11)

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

- For tidligere behandlede pasienter med HCV-infeksjon genotype 1 finnes det ingen data for kombinasjonen av sofosbuvir, peginterferon alfa og ribavirin. Muligheten for å behandle disse pasientene, og potensielt forlenge behandlingens varighet med sofosbuvir, peginterferon alfa og ribavirin utover 12 uker og opp til 24 uker, bør vurderes, særlig for undergrupper med én eller flere faktorer som historisk er forbundet med lavere responsryppighet ved interferonbasert behandling (tidligere nullrespons på peginterferon alfa- og ribavirinbehandling, fremskreden fibrose/cirrhose, høye viruskonsentrasjoner ved baseline, mørkhudete av afrikansk opprinnelse, IL28B av non-CC genotype).
- Dette er eksplorative studier eller fase 2-studier. Resultatene bør tolkes med varsomhet, ettersom forsøkspersontallene er lave og SVR-ratene kan være påvirket av pasientutvalget.
- Samlede data fra begge studiene.

Tabell 21: Resultater etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 2

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

Pasientpopulasjon (studienummer/-navn)	Regime/Varighet	Undergruppe	SVR12-rate % (n/N)
Behandlingserfarne (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 uker	Totalt	96 % (22/23)
		Ingen cirrhose	100 % (9/9)
		Cirrhose	93 % (13/14)

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

a. Disse dataene er foreløpige.

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

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

Tabell 22: Resultater etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 3

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

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

a. Disse dataene er foreløpige.

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

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

Tabell 23: Resultater etter terapeutisk regime og behandlingsvarighet, en sammenligning av studiene ved HCV-infeksjon genotype 4, 5 og 6

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

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Studie 0154 var en åpen studie som evaluerte sikkerheten og effekten av 24 ukers behandling med sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin hos 20 genotype 1 eller 3 HCV-infiserte pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke trengte dialyse. Etter behandling med sofosbuvir 200 mg eller 400 mg i kombinasjon med ribavirin var SVR12-raten hos pasienter med ESRD henholdsvis 40 % og 60 %. Sikkerheten og effekten av 12 ukers behandling med ledipasvir/sofosbuvir hos 18 genotype 1 HCV-infiserte pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke trengte dialyse ble også undersøkt i studie 0154. Ved baseline hadde to pasienter cirrhose og gjennomsnittlig eGFR var 24,9 ml/minutt (område: 9,0-39,6). SVR12 ble oppnådd hos 100 % (18/18) av pasienter behandlet med ledipasvir/sofosbuvir.

Studie 4063 var en åpen studie som evaluerte en fast dosekombinasjon av sofosbuvir og ledipasvir hos 95 pasienter med HCV-infeksjon og ESRD som trengte dialyse. SVR-ratene for i 8, 12 og 24 ukers behandlingsgruppe med ledipasvir/sofosbuvir var henholdsvis 93 % (42/45), 100 % (31/31) og 79 % (15/19). Av de syv pasientene som ikke oppnådde SVR12, var det ingen som fikk virologisk svikt eller tilbakefall.

Studie 4062 var en åpen studie som evaluerte en fast dosekombinasjon av sofosbuvir og velpatasvir hos 59 HCV-infiserte pasienter med ESRD som trengte dialyse. SVR-raten var 95 % (56/59); av de tre pasientene som ikke oppnådde SVR12, hadde én fullført behandlingen med sofosbuvir og velpatasvir og fått tilbakefall.

Pediatrisk populasjon

Effekten til sofosbuvir hos HCV-infiserte pasienter i alderen 3 år og eldre ble evaluert i en fase 2, åpen klinisk studie som inkluderte 106 pasienter med kronisk HCV-infeksjon av genotype 2 (n = 31) eller genotype 3 (n = 75). Pasienter med HCV-infeksjon av genotype 2 eller 3 i studien ble behandlet med sofosbuvir med ribavirin i henholdsvis 12 eller 24 uker.

Pasienter i alderen 12 til < 18 år:

Sofosbuvir ble evaluert hos 52 pasienter i alderen 12 til < 18 år med HCV-infeksjon av genotype 2 (n = 13) eller genotype 3 (n = 39). Median alder var 15 år (område: 12 til 17), 40 % av pasientene var kvinner, 90 % var hvite, 4 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 2 % var asiatiske, 4 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig vekt var 60,4 kg (område: 29,6 til 75,6 kg), 17 % var behandlingserfarne, 65 % hadde baseline HCV RNA-nivå høyere enn eller lik 800 000 IE/ml, og ingen pasienter hadde kjent cirrhose. De fleste pasientene (69 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR12-raten var 98 % (100 % [13/13] hos genotype 2-pasienter og 97 % [38/39] hos genotype 3-pasienter). Ingen pasienter fikk virologisk svikt eller tilbakefall under behandling; én pasient med HCV genotype 3-infeksjon oppnådde SVR4, men møtte ikke til SVR12-besøket.

Pasienter i alderen 6 til < 12 år:

Sofosbuvir ble evaluert hos 41 pasienter i alderen 6 til < 12 år med HCV-infeksjon av genotype 2 (n = 13) eller genotype 3 (n = 28). Median alder var 9 år (område: 6 til 11), 73 % av pasientene var kvinner, 71 % var hvite, og 20 % var asiatiske, 15 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig vekt var 33,7 kg (område: 15,1 til 80,0 kg), 98 % var behandlingsnaive, 46 % hadde baseline HCV RNA-nivå høyere enn eller lik 800 000 IE/ml, og ingen pasienter hadde kjent cirrhose. De fleste pasientene (98 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR12-raten var 100 % (100 % [13/13] hos genotype 2-pasienter og 100 % [28/28] hos genotype 3-pasienter). Ingen pasienter fikk virologisk svikt eller tilbakefall under behandling.

Pasienter i alderen 3 til < 6 år:

Sofosbuvir ble evaluert hos 13 pasienter i alderen 3 til < 6 år med HCV-infeksjon av genotype 2 (n = 5) eller genotype 3 (n = 8). Median alder var 4 år (område: 3 til 5), 77 % av pasientene var kvinner, 69 % var hvite, 8 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 8 % var asiatiske, 8 % var latinamerikanske eller latinske, gjennomsnittlig vekt var 16,8 kg (område: 13,0 til 19,2 kg), 100 % var behandlingsnaive, 23 % hadde baseline HCV RNA-nivå høyere enn eller lik 800 000 IE/ml, og ingen pasienter hadde kjent cirrhose. De fleste pasientene (85 %) hadde blitt infisert ved vertikal overføring.

SVR12-raten var 92 % (80% [4/5] hos genotype 2-pasienter og 100 % [8/8] hos genotype 3-pasienter). Ingen pasienter fikk virologisk svikt eller tilbakefall under behandling; én pasient med genotype 2 HCV-infeksjon avsluttet studiebehandlingen før tiden etter tre dager grunnet vond smak av studielegemidlet og møtte ikke til etterbehandling i uke 12.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Sofosbuvir er et nukleotid prodrug som metaboliseres i utstrakt grad. Den aktive metabolitten dannes i hepatocytter og er ikke observert i plasma. Den dominerende (>90 %) metabolitten, GS-331007, er inaktiv. Den dannes via metabolismeveier som er sekvensielle og parallelle med dannelse av aktiv metabolitt.

Absorpsjon

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

Effekten av mat

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Kjønn og rase

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Tabell 24 gir en oppsummering av effekten av forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon (RI) på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007, sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon, som beskrevet i teksten nedenfor.

Tabell 24: Effekt av forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon på eksponering (AUC) for sofosbuvir og GS-331007 sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon

	HCV-negative forsøkspersoner					HCV-infiserte forsøkspersoner	
	Lett RI (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$)	Moderat RI (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$)	Alvorlig RI (eGFR < 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$)	ESRD trenger dialyse		Alvorlig RI (eGFR < 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$)	ESRD trenger dialyse
				Dosert 1 time før dialyse	Dosert 1 time etter dialyse		
Sofosbuvir	1,6 ganger↑	2,1 ganger↑	2,7 ganger↑	1,3 ganger↑	1,6 ganger↑	~2 ganger↑	1,9 ganger↑
GS-331007	1,6 ganger↑	1,9 ganger↑	5,5 ganger↑	≥ 10 ganger↑	≥ 20 ganger↑	~7 ganger↑	21 ganger↑

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert hos HCV-negative voksne pasienter med lett (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$), moderat (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$) og pasienter med ESRD som trengte hemodialyse etter en enkeltdose med 400 mg sofosbuvir, i forhold til voksne pasienter med normal nyrefunksjon (eGFR > 80 ml/minutt/ $1,73 \text{ m}^2$). GS-331007 fjernes effektivt ved hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på omkring 53 %. Etter en enkeltdose på 400 mg med sofosbuvir, fjernet en 4 timers hemodialyse 18 % av administrert sofosbuvirdose.

Hos HCV-infiserte voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ble behandlet med sofosbuvir 200 mg med ribavirin (n = 10) eller sofosbuvir 400 mg med ribavirin (n = 10) i 24 uker eller ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) i 12 uker, var farmakokinetikken til sofosbuvir og GS-331007 samsvarende med det som ble observert hos HCV-negative voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

I fase 2/3-studiene av ledipasvir/sofosbuvir og sofosbuvir/velpatasvir ble farmakokinetikken til sofosbuvir og GS-331007 undersøkt hos HCV-infiserte voksne pasienter med ESRD som trengte dialyse og ble behandlet med ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) i 8, 12 eller 24 uker eller sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) i 12 uker, og sammenlignet med pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert etter 7-dagers dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-infiserte voksne pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT-klasse B og C). I forhold til pasienter med normal leverfunksjon var sofosbuvirs AUC₀₋₂₄ 126 % og 143 % høyere ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens GS-331007s AUC₀₋₂₄ var henholdsvis 18 % og 9 % høyere. Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte voksne pasienter indikerte at cirrhose ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007. Ingen dosejustering av sofosbuvir anbefales for pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Sofosbuvir- og GS-331007-eksponering hos barn i alderen 3 år og eldre, var tilsvarende som hos voksne i fase 2/3-studier etter administrasjon av sofosbuvir.

Farmakokinetikken til sofosbuvir og GS-331007 har ikke blitt fastslått hos barn < 3 år (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

Sofosbuvir-derivert materiale passerte placenta hos drektige rotter og til melken hos diegivende rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Granulatkerne

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Hydroksypropylcellulose
Kolloidal vannfri silika
Sodiumstearyl fumarat

Filmdrasjering

Hypromellose
Makrogol 400
Aminometakrylatkopolymer
Talkum
Stearinsyre
Natriumlaurylsulfat
Kolloidal vannfri silika

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sovaldi oralt granulat, 150 mg og 200 mg, leveres i doseposer laget av polyester/aluminium/polyetylenfolie, i esker. Hver eske inneholder 28 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2014
Dato for siste fornyelse: 17. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 400 mg tabletter, filmdrasjerte
sofosbuvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sovaldi 400 mg tabletter, filmdrasjerte [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 200 mg tabletter, filmdrasjerte
sofosbuvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)
--

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg sofosbuvir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)
--

28 tabletter, filmdrasjerte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)
--

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/894/003 28 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sovaldi 200 mg filmdrasjerte tabletter [Kun ytterpakning]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 150 mg drasjert granulat i dosepose
sofosbuvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose med drasjert granulat inneholder 150 mg sofosbuvir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere opplysninger.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 doseposer i eske.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/894/004 28 doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sovaldi 150 mg drasjert granulat i dosepose [Kun ytterpakning]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 150 mg drasjert granulat i dosepose
sofosbuvir
Oral bruk

2 ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER < DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

GILEAD

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 200 mg drasjert granulat i dosepose
sofosbuvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose med drasjert granulat inneholder 200 mg sofosbuvir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere opplysninger.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 doseposer i eske.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/894/005 28 doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Sovaldi 200 mg drasjert granulat i dosepose [Kun ytterpakning]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sovaldi 200 mg drasjert granulat i dosepose
sofosbuvir
Oral bruk

2 ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER < DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

GILEAD

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Sovaldi 400 mg tabletter, filmdrasjerte

Sovaldi 200 mg tabletter, filmdrasjerte

sofosbuvir

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

Dersom Sovaldi har blitt skrevet ut til barnet ditt, vær oppmerksom på at all informasjon i dette pakningsvedlegget gjelder barnet ditt (les «barnet ditt» i stedet for «du/deg»).

1. Hva Sovaldi er og hva det brukes mot

Sovaldi inneholder virkestoffet sofosbuvir som gis som behandling av hepatitt C-virusinfeksjon hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre.

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

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

- Ribavirin (barn og voksne pasienter), eller
- Peginterferon alfa og ribavirin (voksne pasienter)

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

2. Hva du må vite før du bruker Sovaldi

Bruk ikke Sovaldi

- Dersom du er allergisk overfor sofosbuvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).
- **Dersom du for tiden bruker noen av følgende legemidler:**
 - **rifampicin** (antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose)
 - **johannesurt** (plantebasert legemiddel som brukes til å behandle depresjon)
 - **karbamazepin, fenobarbital og fenytoin** (legemidler som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfall).

→ Hvis noen av disse omstendighetene gjelder deg, fortell det til legen din umiddelbart.

Advarsler og forsiktighetsregler

Sovaldi må alltid tas sammen med andre legemidler til behandling av hepatitt C (se avsnitt 1 over). Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet hvis du:

- for tiden bruker, eller i løpet av de siste månedene har brukt, legemidlet amiodaron for å behandle uregelmessig hjerterytme, da det kan føre til livstruende senking av hjerterytmen. Legen din kan vurdere forskjellige behandlingsalternativer hvis du har brukt dette legemidlet. Hvis behandling med Sovaldi er nødvendig, må du kanskje gjennomgå ekstra hjerteovervåking.
- har andre leverproblemer enn hepatitt C, f.eks. hvis du venter på levertransplantasjon
- har eller har hatt en infeksjon med hepatitt B-virus, siden legen din kan ønske å følge deg opp nøyer
- har diabetes. Du kan ha behov for nøye overvåkning av ditt blodsukker og/eller justering av din diabetesbehandling. Noen pasienter med diabetes har opplevd lave nivåer av blodsukker (hypoglykemi) etter oppstart av behandling med legemidler som Sovaldi.

Informér legen din umiddelbart dersom du bruker, eller de siste månedene har brukt, et legemiddel mot hjerterytme problemer og under behandling opplever følgende:

- langsom eller uregelmessig hjerterytme, eller hjerterytme problemer,
- kortpustethet eller forverring av eksisterende kortpustethet,
- brystmerter,
- ørhet,
- hjertebank,
- nesten-besvimelse eller besvimelsesanfall.

Blodprøver

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

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

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 3 år. Bruk av Sovaldi hos barn under 3 år er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Sovaldi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

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

Leverfunksjonen kan endres under behandling av hepatitt C og kan derfor påvirke andre legemidler (f.eks. legemidler som brukes til å undertrykke immunsystemet). Legen kan trenge å overvåke eventuelle andre legemidler du tar nøye og foreta justeringer når du begynner med Sovaldi.

Snakk med lege om hvorvidt du skal ta Sovaldi dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- okskarbazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfall)
- modafinil (et legemiddel som brukes til å behandle personer med narkolepsi for å hjelpe deg med å holde deg våken)
- rifapentin (et legemiddel som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose).

Disse kan gjøre at Sovaldi ikke virker som det skal.

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

- amiodaron, som brukes mot uregelmessig hjerterytme.

Dersom du er i tvil om hvilke legemidler du kan bruke sammen med Sovaldi, snakk med lege eller apotek.

Graviditet og prevensjon

Graviditet må unngås fordi Sovaldi brukes sammen med ribavirin. Det er svært viktig at du leser avsnittet «Graviditet» i pakningsvedlegget til ribavirin svært nøye. Ribavirin kan være svært skadelig for et ufødt barn. Derfor må det tas særskilte forholdsregler ved seksuell aktivitet dersom det er sjanse for graviditet.

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

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

Når Sovaldi tas sammen med andre legemidler til behandling av hepatitt C-infeksjon, har pasienter rapportert om tretthet, svimmelhet, tåkesyn og nedsatt oppmerksomhet. Hvis du føler deg trett, svimmel, har tåkesyn eller nedsatt oppmerksomhet etter å ha tatt Sovaldi, skal du ikke utføre aktiviteter som å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

Sovaldi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Sovaldi

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

Anbefalt dose

Legen vil forklare deg hvordan du skal ta Sovaldi. Den anbefalte dosen av Sovaldi **hos voksne** er **én tablett (400 mg) daglig** med mat. Legen vil fortelle deg hvor lenge du skal ta Sovaldi.

Den anbefalte dosen av Sovaldi hos **barn i alderen 3 år og eldre** er basert på vekt. **Ta Sovaldi med mat slik legen har forklart deg.**

Svelg tablett(e) hel(e). Ikke tygg, knus eller del tablett(e), da den smaker svært bittert. Snakk med lege eller apotek hvis du har problemer med å svelge tablettene.

Sovaldi skal alltid tas sammen med andre legemidler til bruk mot hepatitt C, slik legen har forklart deg.

Hvis du kaster opp **mindre enn 2 timer** etter at du har tatt Sovaldi, tar du en ny dose. Hvis du kaster opp **mer enn 2 timer** etter at du har tatt Sovaldi, trenger du ikke ta ny dose før den neste dosen vanligvis skal tas.

Nyreproblemer

Informér legen din dersom du har nyreproblemer eller går til nyredialyse.

Dersom du tar for mye av Sovaldi

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

Dersom du har glemt å ta Sovaldi

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

Dersom du glemmer en dose:

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

Ikke avbryt behandlingen med Sovaldi

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Når du tar Sovaldi i kombinasjon med amiodaron (et legemiddel som brukes i behandlingen av hjerteproblemer), kan du oppleve én eller flere av bivirkningene nedenfor:

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

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

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

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

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

Blodprøver kan også vise:

- lavt antall røde blodceller (anemi): tegn på dette kan være tretthet, hodepine, kortpustethet ved fysisk aktivitet

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

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

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

Andre effekter som kan ses under behandling med sofosbuvir:

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- utbredt alvorlig utslett med hudavskalling som kan følges av feber, influensalignende symptomer, blemmer i munn, øyne og/eller kjønnsorganer (Stevens-Johnson syndrom).

→ Snakk med lege dersom noen av bivirkningene blir alvorlige.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Sovaldi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Sovaldi

- **Virkestoff** er sofosbuvir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir eller 200 mg sofosbuvir.

- **Andre innholdsstoffer er**

Tablettkjerne:

Mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat.

Filmdrasjering:

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

Hvordan Sovaldi ser ut og innholdet i pakningen

Sovaldi 400 mg filmdrasjerte tabletter er gule, kapselformede tabletter, med «GSI» gravert på den ene siden og «7977» på den andre siden. Tabletten er ca. 20 mm lang og 9 mm bred.

Sovaldi 200 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale tabletter, med «GSI» gravert på den ene siden og «200» på den andre siden. Tabletten er ca. 15 mm lang og 8 mm bred.

Hver boks med Sovaldi 400 mg filmdrasjerte tabletter inneholder et silikageltørremiddel som må oppbevares i boksen for å beskytte tablettene. Silikageltørremidlet oppbevares i en separat dosepose eller beholder og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- ytteresker som inneholder 1 boks med 28 filmdrasjerte tabletter for 400 mg og 200 mg filmdrasjerte tabletter
- og ytteresker som inneholder 84 (3 bokser à 28) filmdrasjerte tabletter kun for 400 mg filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 356 (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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 356 (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: + 356 (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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Sovaldi 150 mg drasjert granulat i dosepose

Sovaldi 200 mg drasjert granulat i dosepose

sofosbuvir

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

Dersom Sovaldi har blitt skrevet ut til barnet ditt, vær oppmerksom på at all informasjon i dette pakningsvedlegget gjelder barnet ditt (les «barnet ditt» i stedet for «du/deg»).

1. Hva Sovaldi er og hva det brukes mot

Sovaldi granulat inneholder virkestoffet sofosbuvir som gis i granulatform som behandling av hepatitt C-virusinfeksjon hos **voksne og barn i alderen 3 år og eldre**.

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

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

- Ribavirin (barn og voksne pasienter), eller
- Peginterferon alfa og ribavirin (voksne pasienter)

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

2. Hva du må vite før du bruker Sovaldi

Bruk ikke Sovaldi

- Dersom du er allergisk overfor sofosbuvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).
- **Dersom du for tiden bruker noen av følgende legemidler:**
 - **rifampicin** (antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose)
 - **johannesurt** (plantebasert legemiddel som brukes til å behandle depresjon)
 - **karbamazepin, fenobarbital og fenytoin** (legemidler som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfall).

→ Hvis noen av disse omstendighetene gjelder deg, fortell det til legen din umiddelbart.

Advarsler og forsiktighetsregler

Sovaldi må alltid tas sammen med andre legemidler til behandling av hepatitt C (se avsnitt 1 over).
Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du:

- for tiden bruker, eller i løpet av de siste månedene har brukt, legemidlet amiodaron for å behandle uregelmessig hjerterytme, da det kan føre til livstruende senking av hjerterytmen. Legen din kan vurdere forskjellige behandlingsalternativer hvis du har brukt dette legemidlet. Hvis behandling med Sovaldi er nødvendig, må du kanskje gjennomgå ekstra hjerteovervåking.
- har andre leverproblemer enn hepatitt C, f.eks. hvis du venter på levertransplantasjon
- har eller har hatt en infeksjon med hepatitt B-virus, siden legen din kan ønske å følge deg opp nøyer
- har diabetes. Du kan ha behov for nøye overvåkning av ditt blodsukker og/eller justering av din diabetesbehandling. Noen pasienter med diabetes har opplevd lave nivåer av blodsukker (hypoglykemi) etter oppstart av behandling med legemidler som Sovaldi.

Informér legen din umiddelbart dersom du bruker, eller de siste månedene har brukt, et legemiddel mot hjerterytme problemer og under behandling opplever følgende:

- langsom eller uregelmessig hjerterytme, eller hjerterytme problemer,
- kortpustethet eller forverring av eksisterende kortpustethet,
- brystmerter,
- ørhet,
- hjertebank,
- nesten-besvimelse eller besvimelsesanfall.

Blodprøver

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

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

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 3 år. Bruk av Sovaldi hos barn under 3 år er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Sovaldi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

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

Leverfunksjonen kan endres under behandling av hepatitt C og kan derfor påvirke andre legemidler (f.eks. legemidler som brukes til å undertrykke immunsystemet). Legen kan trenge å overvåke eventuelle andre legemidler du tar nøye og foreta justeringer når du begynner med Sovaldi.

Snakk med lege om hvorvidt du skal ta Sovaldi dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- okskarbazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi og å forebygge krampeanfall)
- modafinil (et legemiddel som brukes til å behandle personer med narkolepsi for å hjelpe deg med å holde deg våken).
- rifapentin (et legemiddel som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose).

Disse kan gjøre at Sovaldi ikke virker som det skal.

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

- amiodaron, som brukes mot uregelmessig hjerterytme.

Dersom du er i tvil om hvilke legemidler du kan bruke sammen med Sovaldi, snakk med lege eller apotek.

Graviditet og prevensjon

Graviditet må unngås fordi Sovaldi brukes sammen med ribavirin. Det er svært viktig at du leser avsnittet «Graviditet» i pakningsvedlegget til ribavirin svært nøye. Ribavirin kan være svært skadelig for et ufødt barn. Derfor må det tas særskilte forholdsregler ved seksuell aktivitet dersom det er sjanse for graviditet.

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

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

Når Sovaldi tas sammen med andre legemidler til behandling av hepatitt C-infeksjon, har pasienter rapportert om tretthet, svimmelhet, tåkesyn og nedsatt oppmerksomhet. Hvis du føler deg trett, svimmel, har tåkesyn eller nedsatt oppmerksomhet etter å ha tatt Sovaldi, skal du ikke utføre aktiviteter som å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

Sovaldi granulat inneholder laktose

- **Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.**

Sovaldi granulat inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Sovaldi

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

Anbefalt dose

Legen vil forklare deg hvordan du skal ta Sovaldi. Legen vil fortelle deg hvor lenge du skal ta Sovaldi og hvor mange doseposer du skal ta.

Den anbefalte dosen er **alt innholdet i doseposen(e), tatt én gang daglig** like før mat, like etter mat eller sammen med mat.

Du kan bruke mat eller vann til hjelp med å svelge Sovaldi oralt granulat slik det er beskrevet nedenfor. Alternativt kan Sovaldi svelges uten mat eller vann.

Sovaldi skal alltid tas sammen med andre legemidler til bruk mot hepatitt C, slik legen har forklart deg.

Inntak av Sovaldi granulat sammen med mat til hjelp med å svelge det:

1. Hold doseposen med den stiplede linjen opp
2. Rist doseposen forsiktig slik at innholdet samler seg
3. Riv doseposen opp langs den stiplede linjen eller bruk saks
4. Hell alt innholdet av doseposen forsiktig på en eller flere skjeer med ikke-syrlig myk mat, som sjokoladesirup, potetmos eller iskrem, ved eller under romtemperatur
5. Pass på at det ikke er noe granulat igjen i doseposen
6. Ta alt granulatet innen 30 minutter etter at det er blandet forsiktig med mat.
7. Svelg kombinasjonen av mat og granulat uten å tygge for å unngå den bitre smaken Pass på at all maten spises opp.

Inntak av Sovaldi granulat uten mat eller vann eller med vann som hjelp til å svelge det:

1. Hold doseposen med den stiplede linjen opp
2. Rist doseposen forsiktig slik at innholdet samler seg
3. Riv doseposen opp langs den stiplede linjen eller bruk saks
4. Granulatet kan tas direkte i munnen og svelges uten å tygge for å unngå den bitre smaken, eller med eller uten ikke-syrlige væsker som vann. **Ikke** bruk fruktjuice som for eksempel eple, tranebær, drue, appelsin, ananas, da disse er syrlige og skal ikke brukes.
5. Pass på at det ikke er noe granulat igjen i doseposen
6. Alt granulatet skal svelges.

Hvis du kaster opp **mindre enn 2 timer** etter at du har tatt Sovaldi, tar du en ny dosepose. Hvis du kaster opp **mer enn 2 timer** etter at du har tatt Sovaldi, trenger du ikke ta ny dosepose før den neste dosen vanligvis skal tas.

Nyreproblemer

Informér legen din dersom du har nyreproblemer eller går til nyredialyse.

Dersom du tar for mye av Sovaldi

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

Dersom du har glemt å ta Sovaldi

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

Dersom du glemmer en dose:

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

Ikke avbryt behandlingen med Sovaldi

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Når du tar Sovaldi i kombinasjon med amiodaron (et legemiddel som brukes i behandlingen av hjerteproblemer), kan du oppleve én eller flere av bivirkningene nedenfor:

- langsom eller uregelmessig hjerterytme eller hjerterytmeproblemer

- kortpustethet eller forverring av kortpustethet du allerede har
- Snakk med lege eller apotek dersom du opplever noen av de ovennevnte bivirkningene under behandlingen.

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

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

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

Blodprøver kan også vise:

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

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

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

Andre effekter som kan ses under behandling med sofosbuvir:

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- utbredt alvorlig utslett med hudavskalling som kan følges av feber, influensalignende symptomer, blemmer i munn, øyne og/eller kjønnsorganer (Stevens-Johnson syndrom).

→ **Snakk med lege dersom noen av bivirkningene blir alvorlige.**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Sovaldi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Sovaldi

Virkestoff er sofosbuvir.

- **Sovaldi 150 mg drasjert granulat i dosepose** inneholder 150 mg sofosbuvir.
- **Sovaldi 200 mg drasjert granulat i dosepose** inneholder 200 mg sofosbuvir.
- **Andre innholdsstoffer** er laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, hydroksypopylcellulose, kolloidal vannfri silika, natriumstearyl fumarat, hypromellose, makrogol 400, aminometakrylatkopolymer, talkum, stearinsyre, natriumlaurylsulfat.

Hvordan Sovaldi ser ut og innholdet i pakningen

Granulatet er hvitt til offwhite og ligger i en dosepose.

Følgende pakningsstørrelse er tilgjengelig:

- yttereske som inneholder 28 doseposer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 356 (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: + 356 (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: + 356 (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 22262 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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