

Sovaldi



Gilead

Filmdragerad tablett 400 mg

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

Virushämmande medel, direkt verkande.

Aktiv substans:

Sofosbuvir

ATC-kod:

J05AP08

Läkemedel från Gilead omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras vid förskrivning av eller i samråd med läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienten ska också följas upp i samråd med sådan läkare.

Texten är baserad på produktresumé: 02/2020

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

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

Indikationer

Sovaldi är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna och ungdomar i åldern 12 till < 18 år (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik för genotyp-specifik aktivitet mot hepatit C-virus (HCV).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Förteckning över hjälpämnena.

Samtidig administrering av läkemedel som är starka intestinala P-glykoprotein-(P-gp)-inducerare (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin och johannesört) kommer att signifikant sänka plasmakoncentrationen av sofosbuvir och kan leda till minskad effekt av Sovaldi (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

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

Dosering

Vuxna

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beträffande samtidig administrering med andra direktverkande virushämmare mot HCV, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Dosändring för vuxna

Sänkning av dosen Sovaldi rekommenderas inte.

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

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

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

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

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

Ungdomar (12 till 18 år)

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

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

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

Patientpopulation*	Behandling och behandlingstid
Patienter med CHC av genotyp 2	Sovaldi + ribavirin ^a i 12 veckor ^b
Patienter med CHC av genotyp 3	Sovaldi + ribavirin ^a i 24 veckor

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

a. Se tabell 4 för viktbaserade doseringsrekommendationer för ribavirin.

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

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

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

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

Dosändring för ungdomar

Sänkning av Sovaldi-dosen rekommenderas inte.

Om en patient får en allvarlig biverkning som eventuellt är relaterad till ribavirin, ska ribavirindosen ändras eller sättas ut, om det är lämpligt, till dess att biverkningen klingar av eller svårighetsgraden minskar. Se forskrivningsinformationen för ribavirin för vägledning om dosändring eller utsättning.

Utsättning av dos för vuxna och ungdomar

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

Kräkning och missade doser

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

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

Särskilda patientpopulationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Sovaldi krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) och dialyskrävande terminal njursjukdom (ESRD). Sovaldi kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (Se även avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

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

Patienter som väntar på levertransplantation

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

Levertransplanterade patienter

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

För oral användning.

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

Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Allvarlig bradykardi och hjärtblock

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig administrering med andra direktverkande virushämmare mot HCV

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

Graviditet och samtidig användning med ribavirin

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

Användning med måttliga P-gp-inducerare

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

Användning till diabetespatienter

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsat med säkerhetsdata om patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) och hemodialyskrävande ESRD. Sovaldi kan användas utan dosjustering till dessa patienter när inga andra lämpliga behandlingsalternativ finns att tillgå (se även avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik). När Sovaldi används i kombination med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, se även produktresumén för ribavirin för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min (se även avsnitt Farmakokinetik).

Interaktioner

Sofosbuvir är en nukleotid prodrug. Efter oral administrering av Sovaldi absorberas sofosbuvir snabbt och genomgår omfattande första-passage-metabolism i levern samt intestinal metabolism. Intracellulär hydrolytisk spjälkning av prodrugen som katalyseras av enzymer däribland karboxylesteras 1 och efterföljande fosforyleringssteg som katalyseras av nukleotidkinaser leder till att farmakologiskt aktivt uridinnukleosidanalogtrifosfat bildas. Den huvudsakliga inaktiva cirkulerande metaboliten GS-331007 som står för mer än 90 % av den läkemedelsrelaterade systemiska exponeringen bildas via händelser som sker efter och parallellt med bildandet av den aktiva metaboliten. Modersubstansen sofosbuvir står för cirka 4 % av systemisk exponeringen av det läkemedelsrelaterade materialet (se avsnitt Farmakokinetik). I kliniska farmakologistudier monitorerades både sofosbuvir och GS-331007 med avseende på farmakologiska analyser.

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

Läkemedel som är starka intestinala P-gp-inducerare (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin och johannesört) kan signifikant sänka plasmakoncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi och är därför kontraindicerade med Sovaldi (se avsnitt Kontraindikationer). Läkemedel som är måttliga intestinala P-gp-inducerare (modafinil, oxkarbazepin och rifapentin) kan sänka plasmakoncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Samtidig

administrering med sådana läkemedel rekommenderas inte med Sovaldi (se avsnitt Varningar och försiktighet). Samtidig administrering av Sovaldi med läkemedel som hämmar P-gp och/eller BCRP kan öka plasmakoncentrationen av sofosbuvir utan att öka plasmakoncentrationen av GS-331007. Därför kan Sovaldi administreras samtidigt med P-gp- och/eller BCRP-hämmare. Sofosbuvir och GS-331007 hämmar inte P-gp och BCRP och förväntas därför inte öka exponeringen av läkemedel som är substrat för dessa transportproteiner.

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

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

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

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

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

Övriga interaktioner

Information om läkemedelsinteraktioner för Sovaldi med eventuella samtidiga läkemedel sammanfattas i tabell 5 nedan (där 90 % konfidensintervall (KI) för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärden låg inom "↔", låg över "↑" eller låg under "↓" de förutbestämda ekvivalensgränserna). Tabellen är inte heltäckande.

Tabell 5: Interaktioner mellan Sovaldi och andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi
ANALEPTIKA		
Modafinil	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi med modafinil förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Effekten på amiodaron- och sofosbuvirkoncentrationer är okänd.	Samtidig administrering av amiodaron och en behandling som innehåller sofosbuvir kan leda till allvarlig symtomatisk bradykardi. Använd endast om inga andra alternativ finns. Noga övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi
		Sovaldi (se Varningar och försiktighet och Biverkningar).
ANTIKOAGULANTIA		
Vitamin K-antagonister	Interaktionen har inte studerats.	Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta beror på förändringar i leverfunktionen under behandling med Sovaldi.
ANTIEPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Sovaldi är kontraindicerat med fenobarbital och fenytoin (se avsnitt Kontraindikationer).
Karbamazepin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (NA) (Induktion av P-gp)	Sovaldi är kontraindicerat med karbamazepin (se avsnitt Kontraindikationer).
Oxkarbazepin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi med oxkarbazepin förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin ^f (600 mg engångsdos)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,23 (0,19;0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24;0,32) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,23 (1,14;1,34)	Sovaldi är kontraindicerat med rifampicin (se avsnitt Kontraindikationer).

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer, Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Rekommendation avseende samtidig administrering med Sovaldi
	↔ AUC 0,95 (0,88;1,03) C_{min} (NA) (Induktion av P-gp)	
Rifabutin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA) (Induktion av P-gp)	Ingen dosjustering av Sovaldi krävs när rifabutin används samtidigt.
Rifapentin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Samtidig administrering av Sovaldi med rifapentin förväntas sänka koncentrationen av sofosbuvir och leda till minskad terapeutisk effekt av Sovaldi. Sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet)
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induktion av P-gp)	Sovaldi är kontraindicerat med johannesört (se avsnitt Kontraindikationer).

ANTIVIRALA HCV-LÄKEMEDEL: HCV-PROTEASEHÄMMARE		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV eller BOC)	Det finns inga data om läkemedelsinteraktioner avseende samtidig administrering av Sovaldi med boceprevir eller telaprevir.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon ^f (underhållsbehandling med metadon [30 till 130 mg dagligen])	<i>R-metadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21)	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller metadon krävs när sofosbuvir och metadon används samtidigt.

ANTIVIRALA HCV-LÄKEMEDEL: HCV-PROTEASEHÄMMARE

	<p>↔ C_{\min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-metadon</i></p> <p>↔ C_{\max} 0,95 (0,79; 1,13)</p> <p>↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17)</p> <p>↔ C_{\min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↓ C_{\max} 0,95^C (0,68; 1,33)</p> <p>↑ AUC 1,30^C (1,00; 1,69)</p> <p>C_{\min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ C_{\max} 0,73^C (0,65, 0,83)</p> <p>↔ AUC 1,04^C (0,89, 1,22)</p> <p>C_{\min} (NA)</p>	
IMMUNSUPPRESSIVA		
<p>Ciklosporin^e (600 mg engångsdos)</p>	<p><i>Ciklosporin</i></p> <p>↔ C_{\max} 1,06 (0,94, 1,18)</p> <p>↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14)</p> <p>C_{\min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↑ C_{\max} 2,54 (1,87, 3,45)</p> <p>↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30)</p> <p>C_{\min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ C_{\max} 0,60 (0,53, 0,69)</p> <p>↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20)</p> <p>C_{\min} (NA)</p>	<p>Ingen dosjustering av sofosbuvir eller ciklosporin krävs vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan noggrann övervakning och potentiell dosjustering av ciklosporin behövas.</p>
<p>Takrolimus^e (5 mg engångsdos)</p>	<p><i>Takrolimus</i></p> <p>↓ C_{\max} 0,73 (0,59, 0,90)</p> <p>↔ AUC 1,09 (0,84, 1,40)</p> <p>C_{\min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↓ C_{\max} 0,97 (0,65, 1,43)</p> <p>↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57)</p> <p>C_{\min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{\max} 0,97 (0,83, 1,14)</p>	<p>Ingen dosjustering av sofosbuvir eller takrolimus krävs vid initiering av samtidig administrering. Efteråt kan noggrann övervakning och potentiell dosjustering av takrolimus behövas.</p>

ANTIVIRALA HCV-LÄKEMEDEL: HCV-PROTEASEHÄMMARE		
	↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13) C _{min} (NA)	
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: OMVÄNDA TRANSKRIPTASHÄMMARE		
Efavirenz ^f (600 mg en gång dagligen) ^d	<p><i>Efavirenz</i></p> ↔ C _{max} 0,95 (0,85, 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91, 1,03) ↔ C _{min} 0,96 (0,93, 0,98)	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller efavirenz krävs när sofosbuvir och efavirenz används samtidigt.
	<p><i>Sofosbuvir</i></p> ↓ C _{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C _{min} (NA)	
	<p><i>GS-331007</i></p> ↓ C _{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C _{min} (NA)	
Emtricitabin ^f (200 mg en gång dagligen) ^d	<p><i>Emtricitabin</i></p> ↔ C _{max} 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,05) ↔ C _{min} 1,04 (0,98, 1,11)	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller emtricitabin krävs när sofosbuvir och emtricitabin används samtidigt.
	<p><i>Sofosbuvir</i></p> ↓ C _{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C _{min} (NA)	
	<p><i>GS-331007</i></p> ↓ C _{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C _{min} (NA)	
Tenofovirdisoproxil ^f (245 mg en gång dagligen) ^d	<p><i>Tenofovir</i></p> ↑ C _{max} 1,25 (1,08, 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91, 1,05) ↔ C _{min} 0,99 (0,91, 1,07)	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller tenofovirdisoproxil krävs när sofosbuvir och tenofovirdisoproxil används samtidigt.
	<p><i>Sofosbuvir</i></p> ↓ C _{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C _{min} (NA)	
	<p><i>GS-331007</i></p> ↓ C _{max} 0,77 (0,70, 0,84)	

ANTIVIRALA HCV-LÄKEMEDEL: HCV-PROTEASEHÄMMARE		
	↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C _{min} (NA)	
Rilpivirin ^f (25 mg en gång dagligen)	<p><i>Rilpivirin</i></p> ↔ C _{max} 1,05 (0,97, 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,09) ↔ C _{min} 0,99 (0,94, 1,04)	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller rilpivirin krävs när sofosbuvir och rilpivirin används samtidigt.
	<p><i>Sofosbuvir</i></p> ↑ C _{max} 1,21 (0,90, 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,27) C _{min} (NA)	
	<p><i>GS-331007</i></p> ↔ C _{max} 1,06 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,04) C _{min} (NA)	

ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE		
Darunavir boostat med ritonavir ^f (800/100 mg en gång dagligen)	<p><i>Darunavir</i></p> ↔ C _{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78, 0,96)	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller darunavir (ritonavirboostat) krävs när sofosbuvir och darunavir används samtidigt.
	<p><i>Sofosbuvir</i></p> ↑ C _{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) C _{min} (NA)	
	<p><i>GS-331007</i></p> ↔ C _{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30) C _{min} (NA)	
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: INTEGRASHÄMMARE		
Raltegravir ^f (400 mg två gånger dagligen)	<p><i>Raltegravir</i></p> ↓ C _{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81, 1,12)	Ingen dosjustering av sofosbuvir eller raltegravir krävs när sofosbuvir och raltegravir används samtidigt.
	<p><i>Sofosbuvir</i></p> ↔ C _{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) C _{min} (NA)	

ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE		
	<i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,09 (0,99, 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08) C _{min} (NA)	
P-PILLER		
Norgestimät/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 dosjustering av norgestimät/etinylostradiol krävs när sofosbuvir och norgestimät/etinylostradiol används samtidigt.

NA = ej tillgängligt/ej relevant

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

Graviditet

Kategori B:2.

Fertila kvinnor/antikonception hos män och kvinnor

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

Graviditet

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

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

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

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

Amning

Grupp IVa.

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

Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att metaboliter utsöndras i mjök (angående detaljer se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen för vuxna

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har identifierats med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (tabell 6). Biverkningarna anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 6: Biverkningar identifierade med sofosbuvir i kombination med ribavirin eller med peginterferon alfa och ribavirin

Frekvens	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infektioner och infestationer:</i>		
Vanliga	nasofaryngit	
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>		
Mycket vanliga	sänkt hemoglobin	anemi, neutropeni, minskat antal lymfocyter, minskat antal trombocyter
Vanliga	Anemi	
<i>Metabolism och nutrition:</i>		
Mycket vanliga		minskad aptit
Vanliga		viktnedgång
<i>Psykiska störningar:</i>		
Mycket vanliga	Insomni	Insomni
Vanliga	Depression	depression, ångest, agitation
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>		
Mycket vanliga	Huvudvärk	yrsel, huvudvärk
Vanliga	störd uppmärksamhet	migrän, nedsatt minne, störd uppmärksamhet
<i>Ögon:</i>		
Vanliga		dimsyn

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>		
Mycket vanliga		dyspné, hosta
Vanliga	dyspné, ansträngningsdyspné, hosta	ansträngningsdyspné
<i>Magtarmkanalen:</i>		
Mycket vanliga	illamående	diarré, illamående, kräkning
Vanliga	magbesvär, förstoppning, dyspepsi	förstoppning, muntorrhet, gastroesofageal reflux
<i>Lever och gallvägar:</i>		
Mycket vanliga	förhöjd bilirubinhalt i blodet	förhöjd bilirubinhalt i blodet
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>		
Mycket vanliga		hudutslag, klåda
Vanliga	alopeci, torr hud, klåda	alopeci, torr hud
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>		
Mycket vanliga		ledvärk, muskelvärk
Vanliga	ledvärk, ryggvärk, muskelspasmer, muskelvärk	ryggvärk, muskelspasmer
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>		
Mycket vanliga	trötthet, irritabilitet	

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:		
		frossa, trötthet, influensaliknande sjukdom, irritabilitet, smärta, feber
Vanliga	feber, asteni	bröstsmärta, asteni

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtarytmier

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

Hudsjukdomar:

Okänd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom

Andra särskilda populationer

Samtidig infektion med hiv/HCV

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter som väntar på levertransplantation

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

Levertransplanterade patienter

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

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Antiviral aktivitet

I HCV-replikonanalyser låg värdena för effektiv koncentration (EC₅₀) av sofosbuvir mot fullängdsreplikoner från genotyp 1a, 1b, 2a, 3a och 4a på 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 respektive 0,04 µM och EC₅₀-värdena av sofosbuvir mot chimära NS5B-kodande 1b-replikoner från genotyp 2b, 5a eller 6a på 0,014 till 0,015 µM. Genomsnittligt ± SD EC₅₀ för sofosbuvir mot chimära NS5B-kodande replikoner från kliniska isolat var 0,068 ± 0,024 µM för genotyp 1a (n=67), 0,11 ± 0,029 µM för genotyp 1b (n=29), 0,035 ± 0,018 µM för genotyp 2 (n=15) och 0,085 ± 0,034 µM för genotyp 3a (n=106). I dessa analyser var den virus hämmande aktiviteten in vitro för sofosbuvir mot de mindre vanliga genotyperna 4, 5 och 6 likartad den som observerades för genotyp 1, 2 och 3.

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

Resistens

I cellodling

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

I kliniska studier - vuxna

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

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

Effekt av HCV-polymorfism vid baseline på behandlingsresultat

Vuxen population

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

Pediatrisk population

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

Korsresistens

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

Klinisk effekt och säkerhet

Sofosbuvirs effekt utvärderades i fem fas 3-studier med totalt 1 568 vuxna patienter med kronisk hepatit C av genotyp 1 till 6. En studie genomfördes på behandlingsnaiva patienter med kronisk hepatit C av genotyp 1, 4, 5 eller 6 i kombination med peginterferon alfa 2a och ribavirin och de övriga fyra studierna utfördes på patienter med kronisk hepatit C av genotyp 2 eller 3 i kombination med ribavirin, varav en på behandlingsnaiva patienter, en på patienter som var intoleranta mot, olämpliga för eller ovilliga att ta interferon, en på patienter som tidigare behandlats med en interferonbaserad regim och en på alla patienter oavsett tidigare behandlingshistoria eller förmåga att få interferonbehandling. Patienterna i dessa studier hade kompenserad leversjukdom, inklusive cirros. Sofosbuvir administrerades med en dos på 400 mg en gång dagligen. Ribavirindosen var 1 000-1 200 mg dagligen, baserad på kroppsvikt och administrerad i två doser och dosen av peginterferon alfa 2a, om tillämpligt, 180 µg per vecka. Behandlingstiden var fast i samtliga studier och baserades inte på patienternas HCV-RNA-nivåer (ingen svarsrelaterad algoritm).

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

Kliniska studier på patienter med kronisk hepatit C av genotyp 1, 4, 5 och 6

Behandlingsnaiva vuxna patienter - NEUTRINO (studie 110)

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

Behandlade patienter (n=327) hade en medianålder på 54 år (intervall: 19 till 70), 64 % av patienterna var män, 79 % var kaukasier, 17 % var svarta, 14 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, genomsnittligt kroppsmasseindex var 29 kg/m² (intervall: 18 till 56 kg/m²), 78 % hade HCV-RNA vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 17 % hade cirros, 89 % hade HCV av genotyp 1 och 11 % hade HCV av genotyp 4, 5 eller 6. Tabell 7 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgruppen med sofosbuvir + peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 7: Svarsfrekvens i studien NEUTRINO

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

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

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

Svarsfrekvenser för valda subgrupper visas i tabell 8.

Tabell 8: SVR12-frekvenser för valda subgrupper i NEUTRINO

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

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

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

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

Behandlingsnaiva vuxna - FISSION (studie 1231)

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

Behandlade patienter (n=499) hade en medianålder på 50 år (intervall: 19 till 77), 66 % av patienterna var män, 87 % var kaukasier, 3 % var svarta, 14 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, genomsnittligt kroppsmasseindex var 28 kg/m² (intervall: 17 till 52 kg/m²), 57 % hade HCV-RNA-nivåer vid baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 20 % hade cirros, 72 % hade HCV av genotyp 3. Tabell 9 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin och peginterferon alfa + ribavirin.

Tabell 9: Svartsfrekvens i studien FISSION

	SOF+RBV 12 veckor (n=256)^a	PEG+RBV 24 veckor (n=243)
Totalt SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotyp 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotyp 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)

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

- a. Effektanalysen omfattar 3 patienter med rekombinant HCV-infektion av genotyp 2/1.
b. Nämnare för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.
c. Övrigt inkluderar patienter som inte uppnådde SVR12 och inte uppfyllde kriterierna för virologisk svikt (t.ex. förlorad för uppföljning).

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabell 11: Svarsfrekvenser i studien POSITRON

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

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

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

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

Tabell 12 visar subgruppsanalysen efter genotyp för cirros och interferonklassificering.

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

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

Tidigare behandlade vuxna - FUSION (studie 108)

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

Behandlade patienter (n=201) hade en medianålder på 56 år (intervall: 24 till 70), 70 % av patienterna var män, 87 % var kaukasier, 3 % var svarta, 9 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, genomsnittligt kroppsmasseindex var 29 kg/m² (intervall: 19 till 44 kg/m²), 73 % hade HCV-RNA-nivåer vid

baseline över 6 log₁₀ IE/ml, 34 % hade cirros, 63 % hade HCV av genotyp 3, 75 % hade recidiverat tidigare. Tabell 13 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna med sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor och 16 veckor.

Tabell 13: Svarsfrekvens i studien FUSION

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

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

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

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

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

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

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

Behandlingsnaiva och tidigare behandlade vuxna - VALENCE (studie 133)

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

Behandlade patienter (n=419) hade en medianålder på 51 år (intervall: 19 till 74), 60 % av patienterna var män, median för kroppsmasseindex var 25 kg/m² (intervall: 17 till 44 kg/m²), genomsnittlig HCV-RNA-nivå vid baseline var 6,4 log₁₀ IE/ml, 21 % hade cirros, 78 % hade HCV av genotyp 3, 65 % hade recidiverat tidigare. Tabell 15 visar svarsfrekvenserna för behandlingsgrupperna sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor och 24 veckor.

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

Tabell 15: Svarsfrekvenser i studien VALENCE

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

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

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

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

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

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

Konkordans mellan SVR12 veckor respektive 24 veckor efter behandling

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

Klinisk effekt och säkerhet i särskilda populationer

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

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

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

Tabell 17: Svarsfrekvenser i studien PHOTON-1

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

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

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

Tabell 18 visar subgruppsanalysen efter genotyp för cirros.

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

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

BN = behandlingsnaiva; BE = behandlingserfarna.

Vuxna patienter som väntar på levertransplantation – studie 2025

Sofosbuvir studerades före levertransplantation hos HCV-infekterade patienter i en öppen klinisk studie som utvärderade säkerhet och effekt för sofosbuvir och ribavirin administrerat före transplantation för att förebygga återinfektion med HCV efter transplantation. Det primära effektmåttet var virologiskt svar efter transplantationen (pTVR, HCV-RNA < LLOQ 12 veckor efter transplantation). HCV-infekterade patienter, oavsett genotyp, med hepatocellulärt karcinom (HCC) som uppfyllde MILAN-kriterierna fick 400 mg sofosbuvir och 1 000–1 200 mg ribavirin dagligen i maximalt 24 veckor, senare ändrat till 48 veckor, eller fram till levertransplantation beroende på vad som inträffade först. En interimanalys utfördes på 61 patienter som fick sofosbuvir och ribavirin; flertalet patienter hade HCV av genotyp 1, 44 var CPT av klass A och 17 patienter var CPT av klass B. Av dessa 61 patienter genomgick 44 patienter levertransplantation efter upp till 48 veckors behandling med sofosbuvir och ribavirin; 41 hade HCV-RNA < LLOQ vid tidpunkten för transplantationen. De virologiska svarsfrekvenserna för de första 41 patienterna som transplanterades visas i tabell 19. Varaktigheten av viral suppression före transplantation var den mest prediktiva faktorn för pTVR hos de som var HCV-RNA < LLOQ vid tidpunkten för transplantationen.

Tabell 19: Virologiskt svar efter transplantation hos patienter med HCV-RNA < LLOQ vid tidpunkten för levertransplantation

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

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

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

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

Vuxna levertransplanterade patienter – studie 0126

Sofosbuvir studerades i en öppen klinisk studie som utvärderade säkerhet och effekt av 24 veckors behandling med sofosbuvir och ribavirin hos levertransplanterade patienter med kronisk hepatit C. Lämpliga patienter var ≥ 18 år och hade genomgått levertransplantation 6 till 150 månader före screening. Patienterna hade HCV-RNA ≥ 104 IE/ml vid screening och dokumenterad evidens för kronisk HCV-infektion före transplantation. Startdosen ribavirin var 400 mg dagligen givet som en uppdelad dos. Om patienterna bibehöll hemoglobinnivåer ≥ 12 g/dl ökades ribavirindosen vid vecka 2, 4 och upp till var 4:e vecka tills lämplig dos baserad på kroppsvikt uppnåddes (1 000 mg dagligen hos patienter < 75 kg, 1 200 mg dagligen hos patienter ≥ 75 kg). Mediansdosen för ribavirin var 600 mg-800 mg dagligen vid vecka 4-24.

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

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

Följande tabeller (tabell 20 till tabell 23) presenterar data från fas 2- och fas 3-studier med relevans för dosering för att hjälpa läkare att fastställa den bästa regimen för enskilda patienter.

Tabell 20: Resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier av HCV-infektion av genotyp 1

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

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

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

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

c. Sammanfattade data från båda studier.

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

Patientpopulation (Studienummer/-namn)	Behandlingsregim/-tid	Subgrupp	SVR12 frekvens % (n/N)
Behandlingsnaiva (FISSION)	SOF+RBV 12 veckor	Totalt	95 % (69/73)
		Ingen cirros	97 % (59/61)
		Cirros	83 % (10/12)
Interferonintoleranta, olämpliga eller ovilliga (POSITRON)	SOF+RBV 12 veckor	Totalt	93 % (101/109)
		Ingen cirros	92 % (85/92)
		Cirros	94 % (16/17)
Behandlingserfarna (FUSION)	SOF+RBV 12 veckor	Totalt	82 % (32/39)
		Ingen cirros	90 % (26/29)
		Cirros	60 % (6/10)

Patientpopulation (Studienummer/-namn)	Behandlingsregim/-tid	Subgrupp	SVR12 frekvens % (n/N)
Behandlingsnaiva (VALENCE)	SOF+RBV 12 veckor	Totalt	97 % (31/32)
		Ingen cirros	97 % (29/30)
		Cirros	100 % (2/2)
Behandlingserfarna (VALENCE)	SOF+RBV 12 veckor	Totalt	90 % (37/41)
		Ingen cirros	91 % (30/33)
		Cirros	88 % (7/8)
Behandlingserfarna (FUSION)	SOF+RBV 16 veckor	Totalt	89 % (31/35)
		Ingen cirros	92 % (24/26)
		Cirros	78 % (7/9)
Behandlingsnaiva samtidigt infekterade med hiv (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 veckor	Totalt	88 % (23/26)
		Ingen cirros	88 % (22/25)
		Cirros	100 % (1/1)
Behandlingserfarna samtidigt infekterade med hiv (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 veckor	Totalt ^a	93 % (14/15)
		Ingen cirros ^a	92 % (12/13)
		Cirros ^a	100 % (2/2)
Behandlingsnaiva (ELECTRON ^b och PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 veckor	Totalt ^c	96 % (25/26)
Behandlingserfarna (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 veckor	Totalt	96 % (22/23)
		Ingen cirros	100 % (9/9)
		Cirros	93 % (13/14)

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

a. Dessa data är preliminära.

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

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

Tabell 22: Resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier av HCV-infektion av genotyp 3

Patientpopulation (Studienummer/-namn)	Behandlingsregim/-tid	Subgrupp	SVR12 frekvens % (n/N)
Behandlingsnaiva (FISSION)	SOF+RBV 12 veckor	Totalt	56 % (102/183)
		Ingen cirros	61 % (89/145)
		Cirros	34 % (13/38)
Interferonintoleranta, olämpliga eller ovilliga (POSITRON)	SOF+RBV 12 veckor	Totalt	61 % (60/98)
		Ingen cirros	68 % (57/84)
		Cirros	21 % (3/14)
Behandlingserfarna (FUSION)	SOF+RBV 12 veckor	Totalt	30 % (19/64)
		Ingen cirros	37 % (14/38)

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

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

a. Dessa data är preliminära.

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

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

Tabell 23: Resultat enligt terapeutisk regim och behandlingstid, en jämförelse över studier av HCV-infektion av genotyp 4, 5 och 6

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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studie 0154 var en öppen klinisk studie som utvärderade säkerhet och effekt i en 24 veckors behandling med sofosbuvir i kombination med ribavirin för 20 patienter infekterade med HCV av genotyp 1 eller 3 och gravt nedsatt njurfunktion som inte krävde dialys. Efter behandlingen med sofosbuvir 200 mg eller 400 mg i kombination med ribavirin var andelen SVR12 hos patienterna med ESRD 40 % respektive 60 %.

Säkerheten och effekten för 18 patienter infekterade med HCV av genotyp 1 och gravt nedsatt njurfunktion som inte krävde dialys studerades även i en 12 veckors behandling med ledipasvir/sofosbuvir i studie 0154. Vid baslinjen hade två patienter cirros och eGFR var i genomsnitt 24,9 ml/min (intervall: 9,0–39,6). SVR12 uppnåddes hos 100 % av patienterna (18/18) som hade behandlats med ledipasvir/sofosbuvir.

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

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

Pediatrisk population

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

De 50 behandlade patienterna hade en medianålder på 15 år (intervall: 12 till 17); 42 % av patienterna var kvinnor; 90 % var vita, 4 % var svarta och 2 % var asiater; 4 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung; genomsnitt för kroppsmasseindex var 22 kg/m² (intervall: 16 till 32 kg/m²); 18 % var behandlingserfarna; 66 % hade HCV RNA-nivåer vid baseline som var högre än eller lika med 800 000 IE/ml; 74 % av patienterna hade icke-CC IL28B-alleler (CT eller TT); och inga patienter hade känd cirros. Majoriteten av patienterna (69%) hade infekterats genom vertikal överföring.

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

Farmakokinetik

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

Absorption

De farmakokinetiska egenskaperna för sofosbuvir och den huvudsakliga cirkulerande metaboliten GS-331007 har utvärderats hos friska vuxna försökspersoner och hos patienter med kronisk hepatit C. Efter peroral administrering absorberades sofosbuvir snabbt och maximal plasmakoncentration observerades cirka 0,5–2 timmar efter dosering, oavsett dosnivå. Maximal plasmakoncentration av GS-331007 observerades mellan 2 och 4 timmar efter dosering. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av

patienter med HCV-infektion av genotyp 1 till 6 (n=986) var AUC_{0-24} vid steady state för sofosbuvir och GS-331007 1 010 ng•tim/ml respektive 7 200 ng•tim/ml. I förhållande till friska försökspersoner (n=284) var AUC_{0-24} för sofosbuvir och GS-331007 57 % högre respektive 39 % lägre hos HCV-infekterade patienter.

Effekt av föda

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Kön och etnicitet

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades efter 7 dagars dosering av 400 mg sofosbuvir hos HCV-infekterade patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). I förhållande till patienter med normal leverfunktion var AUC_{0-24} för sofosbuvir 126 % och 143 % högre vid måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion medan AUC_{0-24} för GS-331007 var 18 % respektive 9 % högre. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter visade att cirros inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för sofosbuvir och GS-331007. Ingen dosjustering av sofosbuvir rekommenderas för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering).

Pediatrik population

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

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

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

Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

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

Innehåll

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg sofosbuvir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Förteckning över hjälpämnen.

Tablettkärna

Mannitol (E421)

Mikrokristallin cellulosa (E460(i))

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

6 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 400 mg Gul, kapselformad, filmdragerad tablett med måtten 20 mm x 9 mm, präglad på den ena sidan med "GSI" och på den andra sidan med "7977".

28 tablett(er) burk, 121967:-, (F)

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 400 mg