

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sovaldi 400 mg potahované tablety.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žluté potahované tablety ve tvaru tobolky o velikosti 20 mm x 9 mm, s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „7977“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sovaldi je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u dospělých a dospívajících ve věku od 12 do <18 let (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Pro genotypově specifické působení na virus hepatitidy C (HCV) viz body 4.4 a 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Sovaldi musí zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s CHC.

#### Dávkování

##### Dospělí

Doporučená dávka je jedna 400 mg tableta užívaná perorálně, jednou denně, s jídlem (viz bod 5.2).

Přípravek Sovaldi se má používat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky. Monoterapie přípravkem Sovaldi se nedoporučuje (viz bod 5.1). Prostudujte si rovněž Souhrn údajů o přípravku pro léčivé přípravky, které se používají v kombinaci s přípravkem Sovaldi. Doporučení pro současné podávání léčivého přípravku/léčivých přípravků a trvání kombinované léčby přípravkem Sovaldi jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1: Doporučení pro současné podávání léčivého přípravku/léčivých přípravků a trvání kombinované léčby u dospělých léčených přípravkem Sovaldi**

Populace pacientů*	Léčba	Trvání léčby
Pacienti s CHC genotypu 1, 4, 5 nebo 6	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 týdnů <sup>a, b</sup>
	Sovaldi + ribavirin  Pouze pro použití u pacientů, pro které není léčba peginterferonem alfa vhodná nebo kteří ji nesnášejí (viz bod 4.4)	24 týdnů
Pacienti s CHC genotypu 2	Sovaldi + ribavirin	12 týdnů <sup>b</sup>
Pacienti s CHC genotypu 3	Sovaldi + ribavirin + peginterferon alfa	12 týdnů <sup>b</sup>
	Sovaldi + ribavirin	24 týdnů
Pacienti s CHC čekající na transplantaci jater	Sovaldi + ribavirin	Až do transplantace jater <sup>c</sup>

\* Zahrnuje pacienty současně infikované virem lidské imunodeficiency (HIV).

*a. Pro dříve léčené pacienty infikované HCV genotypu 1 neexistují žádné údaje pro kombinaci přípravku Sovaldi, ribavirinu a peginterferonu alfa (viz bod 4.4).*

*b. Je třeba zvážit možné prodloužení léčby na dobu delší než 12 týdnů, a to až na 24 týdnů, zejména u podskupin, které se vyznačují jedním nebo více faktory historicky spojovanými s nižší mírou odpovědi na léčbu založenou na interferonu (např. pokročilá fibróza/cirhóza, vysoká výchozí virová koncentrace, černošské etnikum, genotyp IL28B jiný než CC, předchozí nulová odpověď na léčbu peginterferonem alfa a ribavirinem).*

*c. Viz bod Zvláštní skupiny pacientů – Pacienti čekající na transplantaci jater níže.*

Dávka ribavirinu při použití v kombinaci s přípravkem Sovaldi se určí podle tělesné hmotnosti (< 75 kg = 1 000 mg a ≥ 75 kg = 1 200 mg) a podává se perorálně spolu s jídlem rozdělená do dvou dávek.

Ohledně současného používání s jinými přímo účinkujícími antivirovými léky proti HCV, viz bod 4.4.

#### *Úprava dávkování u dospělých*

Snížení dávky přípravku Sovaldi se nedoporučuje.

Jestliže je sofosbuvir užíván v kombinaci s peginterferonem alfa a u pacienta se vyskytnou závažné nežádoucí účinky potenciálně související s tímto lékem, je nutno snížit dávku peginterferonu alfa nebo podávání těchto přípravků přerušit. Další informace o snížení dávky a/nebo přerušení podávání peginterferonu alfa naleznete v Souhrnu údajů o přípravku pro peginterferon alfa.

Jestliže se u pacienta vyskytnou závažné nežádoucí účinky potenciálně související s ribavirinem, je nutno dávku ribavirinu upravit nebo, je-li to vhodné, podávání přípravku přerušit, dokud nežádoucí účinky nevymizí nebo se nesníží jejich závažnost. Tabulka 2 uvádí pokyny pro úpravu dávkování a přerušování podávání přípravku na základě koncentrace hemoglobinu a kardiální funkce pacienta.

**Tabulka 2: Pokyny pro úpravu dávkování ribavirinu při současném podávání s přípravkem Sovaldi u dospělých**

Laboratorní hodnoty	Snížit dávku ribavirinu na 600 mg/den, jestliže:	Přerušit podávání ribavirinu, jestliže:
Hemoglobin u pacientů bez onemocnění srdce	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin u pacientů se stabilizovaným onemocněním srdce	Snížení koncentrace hemoglobinu o $\geq 2$ g/dl během kteréhokoli 4týdenního období léčby	< 12 g/dl i přes 4týdenní užívání snížené dávky

Po vysazení ribavirinu z důvodu abnormálních hodnot laboratorních nálezů nebo klinické manifestace se lze pokusit o opětovné nasazení léčby ribavirinem v dávce 600 mg denně s dalším zvýšením dávky na 800 mg denně. Nedoporučuje se však zvýšit dávku ribavirinu na původní dávku (1 000 mg až 1 200 mg denně).

*Pediatrická populace*

U dospívajících ve věku od 12 do <18 let je doporučená dávka přípravku Sovaldi jedna tableta jednou denně s jídlem (viz bod 5.2).

Přípravek Sovaldi má být použit v kombinaci s jinými léčivými přípravky. Monoterapie přípravkem Sovaldi se nedoporučuje. Doporučený režim léčby a délka kombinované léčby přípravkem Sovaldi jsou uvedeny v tabulce 3 a tabulce 4.

**Tabulka 3: Doporučený režim léčby a délka léčby u dospívajících ve věku od 12 do <18 let léčených přípravkem Sovaldi**

Populace pacientů*	Léčba a délka léčby
Pacienti s CHC genotypu 2	Sovaldi + ribavirin <sup>a</sup> po dobu 12 týdnů <sup>b</sup>
Pacienti s CHC genotypu 3	Sovaldi + ribavirin <sup>a</sup> po dobu 24 týdnů

\* Zahrnuje pacienty současně infikované virem lidské imunodeficiency (HIV).

*a. Doporučení pro dávkování ribavirinu na základě tělesné hmotnosti jsou uvedena v tabulce 4.*

*b. Je třeba zvážit možné prodloužení léčby na dobu delší než 12 týdnů, a to až na 24 týdnů, zejména u podskupin, které se vyznačují jedním nebo více faktory historicky spojovanými s nižší mírou odpovědi na léčbu založenou na interferonu (např. pokročilá fibróza/cirhóza, vysoká výchozí virová koncentrace, černošské etnikum, genotyp IL28B jiný než CC, předchozí nulová odpověď na léčbu peginterferonem alfa a ribavirinem).*

**Tabulka 4: Doporučené dávkování ribavirinu v kombinované léčbě s přípravkem Sovaldi u dospívajících ve věku od 12 do <18 let**

Tělesná hmotnost v kg (v librách)	Denní dávka RBV*
<47 (<103)	15 mg/kg/den
47–49 (103-108)	600 mg/den
50–65 (110-143)	800 mg/den
66–80 (145-176)	1 000 mg/den
>81 (>178)	1 200 mg/den

\* Denní dávka ribavirinu je založena na tělesné hmotnosti a podává se rozdělená na dvě dávky perorálně s jídlem.

*Úprava dávky u pediatrické populace*

Snížení dávky přípravku Sovaldi se nedoporučuje.

Pokud se u pacienta vyskytne závažný nežádoucí účinek, který potenciálně souvisí s ribavirinem, je nutné dávku ribavirinu upravit nebo v příslušných případech ribavirin přestat podávat, dokud

nežádoucí účinek neustoupí nebo se nezmírní. Pokyny pro úpravu dávky nebo ukončení podávání naleznete v souhrnu údajů o přípravku obsahujícího ribavirin.

#### *Prerušení léčby u dospělých a dospívajících*

Pokud dojde k trvalému vysazení léčivých přípravků používaných v kombinaci s přípravkem Sovaldi, je nutno přípravek Sovaldi rovněž vysadit (viz bod 4.4).

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování přípravku Sovaldi. Bezpečnost a správné dávkování přípravku Sovaldi u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ani u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (*End Stage Renal Disease*, ESRD) vyžadujícím hemodialýzu, nebyly dosud stanoveny (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň A, B nebo C podle Child-Pugha-Turcotta [CPT]) není potřebná úprava dávkování přípravku Sovaldi (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku Sovaldi nebyla vyhodnocena u pacientů s dekompenzovanou cirhózou.

##### *Pacienti čekající na transplantaci jater*

Trvání léčby přípravkem Sovaldi u pacientů čekajících na transplantaci jater se má řídit vyhodnocením možných přínosů a rizik u jednotlivých pacientů (viz bod 5.1).

##### *Pacienti po transplantaci jater*

Přípravek Sovaldi v kombinaci s ribavirinem je u pacientů po transplantaci jater doporučen po dobu 24 týdnů. Doporučuje se úvodní dávka ribavirinu 400 mg podávaná perorálně spolu s jídlem rozdělená do dvou dávek. Pokud je úvodní dávka ribavirinu dobře tolerována, může být dávka titrována na maximální dávku 1 000–1 200 mg denně (1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností <75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥75 kg). Pokud není úvodní dávka ribavirinu dobře tolerována, měla by být dávka snížena podle klinické indikace na základě hladin hemoglobinu (viz bod 5.1).

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Sovaldi u pediatrické populace ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje pro pediatrickou populaci mladší 12 let.

#### Způsob podání

Potahovaná tableta je určena pro perorální podání. Pacienty je třeba poučit, že tablety je nutno polykat celé. Potahované tablety se nemají kousat ani drtit, protože léčivá látka má hořkou chuť. Tableta se má užívat s jídlem (viz bod 5.2).

Pacienty je třeba poučit, že pokud budou zvracet do 2 hodin po užití přípravku, mají užít další tabletu. Jestliže budou zvracet za více než 2 hodiny po užití přípravku, není potřebná další dávka. Tato doporučení vycházejí z absorpční kinetiky sofosbuviru a GS-331007, podle které se většina dávky absorbuje do 2 hodin po podání.

Pokud je vynechána dávka a neuplynulo více než 18 hodin od normální doby užití, je třeba pacienty poučit, aby užili tabletu co nejdříve a pak užili další dávku v obvyklé době. Pokud uplynulo více než 18 hodin, je třeba pacienty poučit, aby počkali a užili další dávku v obvyklé době. Pacienty je třeba poučit, aby neužívali dvojnásobnou dávku.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### Užívání se silnými induktory P-gp

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory střevního P-glykoproteinu (P-gp) (rifampicin, rifabutin, přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenobarbital a fenytoin). Současné podávání významně sníží koncentraci sofosbuviru v plazmě a může vést ke ztrátě účinnosti přípravku Sovaldi (viz bod 4.5).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Obecné informace

Podávání přípravku Sovaldi v monoterapii se nedoporučuje. K léčbě infekce hepatitidy C se přípravek předepisuje v kombinaci s dalšími léčivými přípravky. Pokud dojde k trvalému vysazení léčivých přípravků používaných v kombinaci s přípravkem Sovaldi, je nutno přípravek Sovaldi rovněž vysadit (viz bod 4.2). Před zahájením léčby přípravkem Sovaldi si prostudujte Souhrny údajů o přípravcích pro léky předepisované současně s přípravkem Sovaldi.

#### Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání sofosbuviru v kombinaci s jinými přímo působícími antivirotiky (DAA, včetně daklatasviru, simepreviru a ledipasviru) a souběžně užívaným amiodaronem s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Mechanismus není znám.

V rámci klinického vývoje sofosbuviru a DAA bylo jejich souběžné užívání s amiodaronem prozkoumáno pouze omezeně. Případy mohou být život ohrožující, proto má být amiodaron u pacientů užívajících přípravky Sovaldi a jiné DAA používán pouze tehdy, jestliže jiná alternativní antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována. Pacienti užívající beta-blokátory nebo pacienti se základním srdečním onemocněním a/nebo pokročilým onemocněním jater mohou být při současném podávání amiodaronu vystaveni zvýšenému riziku symptomatické bradykardie.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti byli při zahajování léčby přípravky Sovaldi a jinými DAA pečlivě sledováni. Pacienti, u kterých bylo zjištěno vysoké riziko bradyarytmií, mají být pečlivě sledováni po dobu 48 hodin ve vhodných klinických podmínkách.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu mají být vhodným způsobem sledováni i pacienti, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahajují léčbu přípravkem Sovaldi v kombinaci s jinými DAA.

Všichni pacienti, kteří užívají přípravky Sovaldi a jiné DAA v kombinaci s amiodaronem a spolu s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

#### Dříve léčení pacienti infikovaní HCV genotypu 1, 4, 5 a 6

Přípravek Sovaldi nebyl studován ve studii fáze 3 u dříve léčených pacientů infikovaných HCV genotypu 1, 4, 5 a 6. Proto nebyla stanovena optimální délka léčby u této populace (viz také body 4.2 a 5.1).

Je třeba zvážit léčbu těchto pacientů a možné prodloužení léčby sofosbuvirem, peginterferonem alfa a ribavirinem na dobu delší než 12 týdnů, a to až na 24 týdnů; zejména u podskupin, které se vyznačují jedním nebo více faktory historicky spojovanými s nižší mírou odpovědi na léčbu založenou na interferonu (pokročilá fibróza/cirhóza, vysoká výchozí virová koncentrace, černošské etnikum, genotyp IL28B jiný než CC).

### Léčba pacientů infikovaných HCV genotypu 5 nebo 6

Klinické údaje podporující použití přípravku Sovaldi u pacientů infikovaných HCV genotypu 5 a 6 jsou velmi omezené (viz bod 5.1).

### Léčba bez interferonu u pacientů infikovaných HCV genotypu 1, 4, 5 a 6

Léčebné režimy s přípravkem Sovaldi bez interferonu u pacientů infikovaných HCV genotypu 1, 4, 5 a 6 nebyly ve studiích fáze 3 studovány (viz bod 5.1). Optimální režim a délka léčby nebyly stanoveny. Takové režimy se mají použít pouze u pacientů, kteří nesnášejí léčbu interferonem nebo pro ně léčba interferonem není vhodná a mají naléhavou potřebu léčby.

### Současné používání s jinými přímo účinkujícími antiviroty proti HCV

Přípravek Sovaldi se má podávat současně s jinými přímo účinkujícími antiviroty pouze v případě, že podle dostupných údajů přínosy převáží rizika. Nejsou k dispozici žádné údaje podporující současné podávání přípravku Sovaldi a telapreviru nebo bocepreviru. Tyto kombinace se nedoporučují (viz také bod 4.5).

### Těhotenství a současné používání přípravku s ribavirinem

Při používání přípravku Sovaldi v kombinaci s ribavirinem nebo peginterferonem alfa/ribavirinem musí ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři během léčby a určitou dobu po ukončení léčby používat účinnou formu antikoncepce, jak je doporučováno v Souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin. Další informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

### Užívání se středně silnými induktory P-gp

Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-glykoproteinu (P-gp) (např. oxkarbazepin a modafinil), mohou snižovat koncentraci sofosbuviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku přípravku Sovaldi. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Sovaldi se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Porucha funkce ledvin

Bezpečnost přípravku Sovaldi u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ani u pacientů s ESRD vyžadující hemodialýzu, nebyla dosud hodnocena. Navíc nebylo stanoveno správné dávkování. Při použití přípravku Sovaldi v kombinaci s ribavirinem nebo peginterferonem alfa/ribavirinem u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min si prostudujte rovněž Souhrn údajů o přípravku pro ribavirin (viz také bod 5.2).

### Současná infekce HCV/HBV (virus hepatitidy B)

Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktive viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antiviroty. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktive HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů.

### Pediatrická populace

Použití přípravku Sovaldi u pediatrické populace do 12 let se nedoporučuje, protože bezpečnost a účinnost přípravku u této populace nebyla stanovena.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor. Po perorálním podání přípravku Sovaldi je sofosbuvir rychle absorbován, má výrazný metabolismus prvního průchodu játry a intestinální metabolismus. Intracelulární hydrolytické štěpení prekurzoru katalyzované enzymy, včetně karboxylesterázy 1, a sekvenční fosforylace, která je katalyzovaná nukleotidovými kinázami, vedou ke vzniku farmakologicky aktivního trifosfátu, jenž je nukleosidovým analogem uridinu. V oběhu převládající, neúčinný metabolit GS-331007, který představuje více než 90 % systémové lékové expozice, je vytvářen sekvenčními dráhami a paralelními dráhami vzhledem k tvorbě aktivního metabolitu. Výchozí sloučenina sofosbuvir odpovídá přibližně 4 % lékové systémové expozice (viz bod 5.2). Ve

studiích klinické farmakologie byl pro účely farmakokinetické analýzy sledován jak sofosbuvir, tak i GS-331007.

Sofosbuvir je substrátem lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), zatímco GS-331007 jím není.

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory střevního P-gp (rifampicin, rifabutin, přípravky obsahující třezalku tečkovanou, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin), mohou významně snižovat koncentraci sofosbuviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku přípravku Sovaldi, a proto jsou kontraindikovány s přípravkem Sovaldi (viz bod 4.3). Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp (např. oxkarbazepin a modafinil), mohou snižovat koncentraci sofosbuviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku přípravku Sovaldi. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Sovaldi se nedoporučuje (viz bod 4.4). Současné podávání přípravku Sovaldi s léčivými přípravky, které inhibují P-gp a/nebo BCRP, může vést ke zvýšení koncentrace sofosbuviru v plazmě bez zvýšení koncentrace GS-331007 v plazmě, a proto lze přípravek Sovaldi podávat spolu s inhibitory P-gp a/nebo BCRP. Sofosbuvir a GS-331007 nejsou inhibitory P-gp a BCRP a proto se neočekává, že by zvyšovaly expozice léčivým přípravkům, které jsou substráty těchto transportérů.

Intracelulární metabolická dráha aktivace sofosbuviru je zprostředkována dráhou s účastí hydrolázy s obecně nízkou afinitou a vysokou kapacitou a dráhou nukleotidové fosforylace, u nichž není pravděpodobné ovlivnění souběžně podávanými léčivými přípravky (viz bod 5.2).

#### Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vzhledem k tomu, že se jaterní funkce může během léčby přípravkem Sovaldi změnit, doporučuje se pečlivě monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

#### Jiné interakce

Informace o lékových interakcích přípravku Sovaldi s potenciálně současně podávanými léčivými přípravky jsou shrnuty v tabulce 5 níže (příčemž 90 % interval spolehlivosti (CI) poměru geometrických průměrů při použití metody nejmenších čtverců (GLSM) byl v rámci „↔“, převyšoval „↑“ nebo nedosahoval „↓“ předem definované hranice ekvivalence). Tato tabulka nezahrnuje všechny interakce.

**Tabulka 5: Interakce mezi přípravkem Sovaldi a jinými léčivými přípravky**

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
<b>ANALEPTIKA</b>		
Modafinil	Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Očekává se, že současné podávání přípravku Sovaldi s modafinilem snižuje koncentraci sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Sovaldi. Současné podávání se nedoporučuje.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Amiodaron	Interakce nebyla studována.	Používejte pouze tehdy, není-li k dispozici jiná alternativa. Při podávání tohoto léčivého přípravku s přípravkem Sovaldi a jinými DAA se doporučuje pečlivé sledování (viz body 4.4 a 4.8).
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
Antagonisté vitamínu K	Interakce nebyla studována.	Doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K, a to vzhledem ke změnám jaterní funkce během léčby přípravkem Sovaldi.



Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
<b>ANTIKONVULZIVA</b>		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Přípravek Sovaldi je kontraindikován s karbamazepinem, fenobarbitalem a fenytoinem, což jsou silné induktory střevního P-gp (viz bod 4.3)
Oxkarbazepin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Očekává se, že současné podávání přípravku Sovaldi s oxkarbazepinem snižuje koncentraci sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Sovaldi. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY</b>		
Rifampicin <sup>f</sup> (600 mg jedna dávka)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C <sub>min</sub> (NA)  <i>GS-331007</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C <sub>min</sub> (NA)	Přípravek Sovaldi je kontraindikován s rifampicinem, což je silný induktor střevního P-gp (viz bod 4.3)
Rifabutin Rifapentin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Přípravek Sovaldi je kontraindikován s rifabutinem, což je silný induktor střevního P-gp (viz bod 4.3).  Očekává se, že současné podávání přípravku Sovaldi s rifapentinem snižuje koncentraci sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Sovaldi. Současné podávání se nedoporučuje.
<b>ROSTLINNÉ DOPLŇKY</b>		
Přípravky obsahující třezalku tečkovanou ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Přípravek Sovaldi je kontraindikován s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou, což jsou silné induktory střevního P-gp (viz bod 4.3).
<b>ANTIVIROTIKA PROTI HCV: INHIBITORY HCV PROTEÁZY</b>		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV nebo BOC)	Neexistují údaje o lékových interakcích při současném podávání přípravku Sovaldi s boceprevirem nebo telaprevirem.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
<b>NARKOTICKÁ ANALGETIKA</b>		
Metadon <sup>f</sup> (Udržovací terapie metadonem [30 až 130 mg/denně])	<p><i>R-metadon</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C<sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-metadon</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,95<sup>c</sup> (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30<sup>c</sup> (1,00; 1,69) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,73<sup>c</sup> (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04<sup>c</sup> (0,89; 1,22) C<sub>min</sub> (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a metadonu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani methadonu.
<b>IMUNOSUPPRESIVA</b>		
Cyklosporin <sup>e</sup> (600 mg jedna dávka)	<p><i>Cyklosporin</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C<sub>min</sub> (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a cyklosporinu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani cyklosporinu.
Takrolimus <sup>e</sup> (5 mg jedna dávka)	<p><i>Takrolimus</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C<sub>min</sub> (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a takrolimu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani takrolimu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
<b>ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY</b>		
Efavirenz <sup>f</sup> (600 mg jednou denně) <sup>d</sup>	<i>Efavirenz</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C <sub>min</sub> 0,96 (0,93; 0,98)  <i>Sofosbuvir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C <sub>min</sub> (NA)  <i>GS-331007</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C <sub>min</sub> (NA)	Při současném používání sofosbuviru a efavirenzu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani efavirenzu.
Emtricitabin <sup>f</sup> (200 mg jednou denně) <sup>d</sup>	<i>Emtricitabin</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C <sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)  <i>Sofosbuvir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C <sub>min</sub> (NA)  <i>GS-331007</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C <sub>min</sub> (NA)	Při současném používání sofosbuviru a emtricitabinu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani emtricitabinu.
Tenofovir-disoproxil-fumarát <sup>f</sup> (300 mg jednou denně) <sup>d</sup>	<i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,91; 1,07)  <i>Sofosbuvir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C <sub>min</sub> (NA)  <i>GS-331007</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C <sub>min</sub> (NA)	Při současném používání sofosbuviru a tenofovir-disoproxil-fumarátu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani tenofovir-disoproxil-fumarátu.
Rilpivirin <sup>f</sup> (25 mg jednou denně)	<i>Rilpivirin</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,94; 1,04)  <i>Sofosbuvir</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C <sub>min</sub> (NA)  <i>GS-331007</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C <sub>min</sub> (NA)	Při současném používání sofosbuviru a rilpivirinu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani rilpivirinu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
<b>ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY PROTEÁZ HIV</b>		
Darunavir posílený (boosted) ritonavirem <sup>f</sup> (800/100 mg jednou denně)	<p><i>Darunavir</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C<sub>min</sub> (NA)</p>	Při současném podávání sofosbuviru a darunaviru se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani darunaviru (posíleného ritonavirem).
<b>ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY INTEGRÁZY</b>		
Raltegravir <sup>f</sup> (400 mg dvakrát denně)	<p><i>Raltegravir</i></p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C<sub>min</sub> (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a raltegraviru se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani raltegraviru.
<b>PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE</b>		
Norgestimát/ethinylestradiol	<p><i>Norgestromin</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>Ethinylestradiol</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C<sub>min</sub> (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a norgestimátu/ethinylestradiolu se nevyžaduje úprava dávkování norgestimátu/ethinylestradiolu.

NA = není dostupné/neuplatňuje se

a. Průměrný poměr (90 % CI) farmakokinetických parametrů současně podávaných přípravků s/bez sofosbuviru a průměrný poměr farmakokinetických parametrů sofosbuviru a GS-331007 s/bez současně podávaného přípravku. Žádný účinek = 1,00

b. Všechny studie interakcí jsou prováděny u zdravých dobrovolníků

c. Porovnání založené na historických údajích

d. Podáván jako Atripla

e. Hranice bioekvivalence 80 %-125 %

f. Hranice ekvivalence 70 %-143 %

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Při používání přípravku Sovaldi v kombinaci s ribavirinem nebo peginterferonem alfa/ribavirinem je třeba důsledně dbát na to, aby se zabránilo otěhotnění pacientek a partnerek mužských pacientů. U všech druhů zvířat, vystavených účinkům ribavirinu, byly prokázány významné teratogenní účinky a/nebo účinky způsobující smrt embrya (viz bod 4.4). Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři musí během léčby a určitou dobu po ukončení léčby používat účinnou formu antikoncepce, jak je doporučováno v Souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin. Další informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

### Těhotenství

Údaje o podávání sofosbuviru těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. U potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj plodu při nejvyšších testovaných dávkách. Nebylo však možné plně odhadnout hranice expozice dosažené pro sofosbuvir u potkanů v porovnání s expozicí u člověka při doporučené klinické dávce (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Sovaldi v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Pokud je však současně se sofosbuvirem podáván ribavirin, platí kontraindikace ohledně používání ribavirinu v těhotenství (viz též Souhrn údajů o přípravku pro ribavirin).

### Kojení

Není známo, zda se sofosbuvir/a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Sovaldi se proto během kojení nemá podávat.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Sovaldi na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Sovaldi má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno informovat, že během léčby sofosbuvirem v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem byly hlášeny únava a poruchy pozornosti, závratě a rozmazané vidění (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí profilu bezpečnosti u dospělých

Během léčby sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem nebo s peginterferonem alfa a ribavirinem byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky konzistentní s očekávaným profilem bezpečnosti léčby ribavirinem a peginterferonem alfa, bez zvýšení četnosti nebo závažnosti očekávaných nežádoucích účinků.

Vyhodnocení nežádoucích účinků je založeno na souhrnných údajích z pěti klinických studií fáze 3 (kontrolovaných i nekontrolovaných).

Podíl pacientů, kteří natrvalo vysadili léčbu vzhledem k nežádoucím účinkům, byl 1,4 % u pacientů užívajících placebo, 0,5 % u pacientů užívajících sofosbuvir a ribavirin po dobu 12 týdnů, 0 % u pacientů užívajících sofosbuvir a ribavirin po dobu 16 týdnů, 11,1 % u pacientů užívajících peginterferon alfa a ribavirin po dobu 24 týdnů a 2,4 % u pacientů užívajících sofosbuvir, peginterferon alfa a ribavirin po dobu 12 týdnů.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Přípravek Sovaldi byl studován zejména v kombinaci s ribavirinem, spolu s peginterferonem alfa nebo bez něj. V tomto kontextu nebyly identifikovány žádné nežádoucí účinky specifické pro sofosbuvir. Nejčastější nežádoucí účinky vyskytující se u pacientů léčených sofosbuvirem a ribavirinem nebo sofosbuvirem, ribavirinem a peginterferonem alfa byly únava, bolest hlavy, nevolnost a nespavost.

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány pro sofosbuvir podávaný v kombinaci s ribavirinem nebo v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem (tabulka 6). Nežádoucí účinky jsou seřazeny níže podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabulka 6: Nežádoucí účinky identifikované při podávání sofosbuviru v kombinaci s ribavirinem nebo s peginterferonem alfa a ribavirinem**

Četnost	SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<i>Infekce a infestace:</i>		
Časté	nazofaryngitida	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>		
Velmi časté	snížená koncentrace hemoglobinu	anemie, neutropenie, snížený počet lymfocytů, snížený počet trombocytů
Časté	anemie	
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>		
Velmi časté		snížená chuť k jídlu
Časté		snížená tělesná hmotnost
<i>Psychiatrické poruchy:</i>		
Velmi časté	nespavost	nespavost
Časté	deprese	deprese, úzkost, neklid
<i>Poruchy nervového systému:</i>		
Velmi časté	bolest hlavy	závratě, bolest hlavy
Časté	poruchy pozornosti	migréna, zhoršení paměti, poruchy pozornosti
<i>Poruchy oka:</i>		
Časté		rozmazané vidění
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>		
Velmi časté		dušnost, kašel
Časté	dušnost, námahová dušnost, kašel	námahová dušnost
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>		
Velmi časté	nevolnost	průjem, nevolnost, zvracení
Časté	nepříjemný pocit v oblasti břicha, zácpa, dyspepsie	zácpa, sucho v ústech, gastroezofageální reflux
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>		
Velmi časté	zvýšená hladina bilirubinu v krvi	zvýšená hladina bilirubin v krvi
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>		
Velmi časté		vyrážka, pruritus
Časté	alopecie, suchá kůže, pruritus	alopecie, suchá kůže
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>		
Velmi časté		artralgie, myalgie
Časté	artralgie, bolest zad, svalové spazmy, myalgie	bolest zad, svalové spazmy
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>		
Velmi časté	únava, podrážděnost	zimnice, únava, onemocnění podobné chřipce, podrážděnost, bolest, pyrexie
Časté	pyrexie, astenie	bolest hrudníku, astenie

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

### Jiné zvláštní skupiny pacientů

#### *Současná infekce HIV/HCV*

Bezpečnostní profil sofosbuviru a ribavirinu u dospělých pacientů souběžně infikovaných HCV/HIV byl podobný jako u pacientů infikovaných pouze HCV, léčených sofosbuvirem a ribavirinem v klinických studiích fáze 3 (viz bod 5.1).

#### *Pacienti čekající na transplantaci jater*

Bezpečnostní profil sofosbuviru a ribavirinu u dospělých pacientů infikovaných HCV před transplantací jater byl podobný jako u pacientů léčených sofosbuvirem a ribavirinem v klinických studiích fáze 3 (viz bod 5.1).

#### *Pacienti po transplantaci jater*

Bezpečnostní profil sofosbuviru a ribavirinu u dospělých pacientů po transplantaci jater s chronickou hepatitidou C byl podobný jako u pacientů léčených sofosbuvirem a ribavirinem v klinických studiích fáze 3 (viz bod 5.1). Ve studii 0126 bylo snížení hemoglobinu během léčby velmi časté a u 32,5 % (13/40 pacientů) došlo ke snížení hemoglobinu na <10 g/dl, u 1 pacienta došlo ke snížení až na <8,5 g/dl. Osm pacientů (20 %) dostalo epoetin a/nebo krevní produkt. U 5 pacientů (12,5 %) bylo podávání hodnoceného přípravku ukončeno, změněno nebo přerušeno v důsledku nežádoucích účinků.

#### *Pediatriká populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Sovaldi u dospívajících ve věku od 12 do <18 let byla založena na údajích od 50 pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Sovaldi a ribavirinem po dobu 12 týdnů (pacienti s genotypem 2) a 24 týdnů (pacienti s genotypem 3) v otevřené klinické studii fáze 2. Zjištěné nežádoucí účinky odpovídaly nežádoucím účinkům zjištěným v klinických studiích přípravku Sovaldi plus ribavirinu u dospělých (viz tabulka 6).

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Srdeční arytmie*

Při užívání sofosbuviru v kombinaci s jinými DAA (včetně daklatasviru, simepreviru a ledipasviru) a souběžně užívaným amiodaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády (viz body 4.4 a 4.5).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

## **4.9 Předávkování**

Nejvyšší zdokumentovaná dávka sofosbuviru byla jedna supratherapeutická dávka sofosbuviru 1 200 mg podaná 59 zdravým jedincům. V této studii nebyly při této dávce pozorovány žádné neobvyklé nežádoucí účinky a četnost a závažnost nežádoucích účinků byla podobná jako v léčebných skupinách s dávkou 400 mg sofosbuviru a s placebem. Účinky vyšších dávek nejsou známy.

Na předávkování přípravkem Sovaldi neexistuje žádné specifické antidotum. Jestliže dojde k předávkování, pacient musí být sledován, zda nevykazuje známky toxicity. Léčba předávkování přípravkem Sovaldi zahrnuje obecná podpůrná opatření, včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Hemodialýzou lze účinně odstranit (extrakční poměr 53 %) převládající metabolit v oběhu GS-331007. Čtyřhodinová hemodialýza odstranila přibližně 18 % podané dávky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika s přímým účinkem, ATC kód: J05AX15

#### Mechanismus účinku

Sofosbuvir je inhibitor RNA polymerázy NS5B HCV všech genotypů závislé na RNA, která je nezbytná pro replikaci viru. Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor, který je intracelulárně metabolizován na farmakologicky účinný trifosfát analogický uridinu (GS-461203), který může být inkorporován do HCV RNA polymerázou NS5B a účinkuje jako ukončovací sekvence (terminátor) řetězce. Při biochemických testech způsoboval metabolit GS-461203 inhibici polymerázové aktivity rekombinantní polymerázy NS5B genotypů HCV 1b, 2a, 3a a 4a, přičemž hodnota 50 % inhibiční koncentrace ( $IC_{50}$ ) byla v rozsahu od 0,7 do 2,6  $\mu\text{M}$ . GS-461203 (aktivní metabolit sofosbuviru) není inhibitorem lidské DNA ani RNA polymerázy ani inhibitor mitochondriální RNA polymerázy.

#### Antivirová aktivita

Hodnoty účinné koncentrace ( $EC_{50}$ ) pro sofosbuvir proti replikonům o úplné délce genotypů 1a, 1b, 2a, 3a a 4a byly při testech replikonů HCV 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 a 0,04  $\mu\text{M}$ , v uvedeném pořadí, a hodnoty  $EC_{50}$  pro sofosbuvir proti chimérickým replikonům 1b kódujícím polymerázu NS5B genotypu 2b, 5a a 6a byly 0,014 až 0,015  $\mu\text{M}$ . Průměrná hodnota  $\pm$  SD  $EC_{50}$  pro sofosbuvir proti chimérickým replikonům kódujícím sekvence NS5B z klinických izolátů byla 0,068 $\pm$ 0,024  $\mu\text{M}$  pro genotyp 1a (n = 67), 0,11 $\pm$ 0,029  $\mu\text{M}$  pro genotyp 1b (n = 29), 0,035 $\pm$ 0,018  $\mu\text{M}$  pro genotyp 2 (n = 15) a 0,085 $\pm$ 0,034  $\mu\text{M}$  pro genotyp 3a (n = 106). Při těchto testech byla antivirová aktivita sofosbuviru *in vitro* proti méně častým genotypům 4, 5 a 6 podobná aktivitě pozorované u genotypů 1, 2 a 3.

Přítomnost 40 % lidského séra neměla vliv na aktivitu sofosbuviru proti HCV.

#### Rezistence

##### *V buněčné kultuře*

V buněčné kultuře s více genotypy zahrnujícími 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a a 6a byly selektovány replikony HCV se sníženou citlivostí na sofosbuvir. Snížená citlivost na sofosbuvir byla spojená s primární substitucí S282T v polymeráze NS5B u všech genotypů testovaných replikonů. Cílená bodová substituční mutagenese S282T v replikonech 8 genotypů vedla ke 2 až 18 násobnému snížení citlivosti na sofosbuvir a k snížení replikační kapacity viru o 89 až 99 % ve srovnání s odpovídajícím divokým typem. V biochemických testech vykazovala rekombinantní polymerázu NS5B genotypů 1b, 2a, 3a a 4a, které exprimovaly substituci S282T, sníženou citlivost na GS-461203 ve srovnání s odpovídajícími divokými typy.

##### *V klinických studiích - dospělí*

V souhrnné analýze 991 pacientů, kteří dostávali sofosbuvir ve studiích fáze 3, bylo 226 pacientů vhodných k provedení analýzy rezistence vzhledem k virologickému selhání nebo předčasnému ukončení užívání studovaného přípravku a hladin HCV RNA > 1 000 IU/ml. Sekvence NS5B po započetí studie byly dostupné pro 225 z 226 pacientů s rozsáhlými sekvenčními údaji (*cutoff* testu 1 %) pro 221 z těchto pacientů. Substituce S282T, spojená s rezistencí na sofosbuvir, nebyla u žádného z těchto pacientů zjištěna ani při hlubokém sekvenování ani při sekvenování populací. Substituce S282T v NS5B byla zjištěna u jednoho pacienta užívajícího přípravek Sovaldi jako monoterapii ve studii fáze 2. U tohoto pacienta bylo ve výchozím stavu přítomno < 1 % HCV s S282T a za 4 týdny po léčbě se vyvinul stav s S282T (> 99 %), který vedl ke 13,5násobné změně  $EC_{50}$  sofosbuviru a snížené replikační kapacitě viru. K reverzi substituce S282T k divokému typu došlo v průběhu následujících 8 týdnů a za 12 týdnů po léčbě ji již nebylo možné zjistit pomocí hlubokého sekvenování.

Dvě substituce v NS5B, a to L159F a V321A, byly zjištěny ve vzorcích získaných při relapsu po léčbě u více pacientů infikovaných HCV genotypu 3 v klinických studiích fáze 3. Nebyl zjištěn žádný posun ve fenotypové citlivosti na sofosbuvir nebo ribavirin u izolátů pacientů s těmito substitucemi. Kromě



toho byly během léčby zjištěny hlubokým sekvenováním substituce S282R a L320F u jednoho pacienta před transplantací, s částečnou odpovědí na léčbu. Klinický význam těchto zjištění není znám.

#### Účinky výchozího polymorfismu HCV na výsledek léčby

##### Dospělá populace

Výchozí sekvence NS5B byly populačním sekvenováním ve studiích fáze 3 zjištěny pro 1 292 pacientů, přičemž substituce S282T nebyla zjištěna u žádného pacienta s dostupnou výchozí sekvencí. Při analýze hodnotící vliv výchozího polymorfismu na výsledek léčby nebylo pozorováno žádné statisticky významné spojení mezi přítomností jakékoli varianty HCV NS5B ve výchozím stavu a výsledkem léčby.

##### Pediatrická populace

Výchozí sekvence NS5B byly získány u 47 pacientů ve studii fáze 2. U jednoho pacienta byla zjištěna substituce NS5B RAV (F289L). Tento pacient dosáhl SVR12.

##### Zkřížená rezistence

Replikony HCV exprimující substituci v S282T související s rezistencí na sofosbuvir byly plně citlivé na jiné třídy léků proti HCV. Sofosbuvir si zachoval aktivitu proti substitucím L159F a L320F v polymeráze NS5B, které jsou spojeny s rezistencí na jiné nukleosidové inhibitory. Sofosbuvir byl plně aktivní proti substitucím spojeným s rezistencí na jiné antivirové přípravky s přímým účinkem, které mají jiný mechanismus účinku, jako jsou například nenukleosidové inhibitory NS5B, inhibitory proteázy NS3 a inhibitory NS5A.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost sofosbuviru byla hodnocena v pěti studiích fáze 3 s celkovým počtem 1 568 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C genotypů 1 až 6. Jedna studie byla prováděna u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C genotypů 1, 4, 5 nebo 6 při použití v kombinaci s peginterferonem alfa 2a a ribavirinem a ostatní čtyři studie byly prováděny u pacientů s chronickou hepatitidou C genotypů 2 nebo 3 při použití v kombinaci s ribavirinem, včetně jedné studie u dosud neléčených pacientů, jedné studie u pacientů, kteří nesnášejí léčbu interferonem, pro které léčba interferonem není vhodná nebo kteří odmítají léčbu interferonem, jedné studie u pacientů dříve léčených režimem založeným na interferonu a jedné studie zahrnující všechny pacienty bez ohledu na historii předchozí léčby nebo schopnost užívat léčbu interferonem. Pacienti v těchto studiích měli kompenzované onemocnění jater včetně cirhózy. Sofosbuvir byl podáván v dávce 400 mg jednou denně. Dávka ribavirinu byla 1 000-1 200 mg denně podle tělesné hmotnosti, rozdělená do dvou dávek a případná dávka peginterferonu alfa 2a byla 180 µg týdně. Délka léčby byla v každé studii pevně stanovena a neřídila se hladinou HCV RNA jednotlivých pacientů (algoritmus neřízený odpovědí na léčbu).

Hodnoty HCV RNA v plazmě byly během klinických studií měřeny pomocí testu COBAS TaqMan HCV (verze 2.0) určeného k použití se systémem High Pure System. Dolní limit kvantifikace testu (*Lower Limit of Quantification*, LLOQ) byl 25 IU/ml. Trvalá virologická odpověď (*Sustained Virologic Response*, SVR) byla ve všech studiích primárním cílovým parametrem pro stanovení míry vyléčení infekce HCV a byla definována jako hladina HCV RNA nižší než LLOQ 12 týdnů po ukončení léčby (SVR12).

##### Klinické studie u pacientů s chronickou hepatitidou C genotypů 1, 4, 5 a 6

###### Dosud neléčení dospělí pacienti - NEUTRINO (studie 110)

NEUTRINO byla otevřená studie s jednou léčebnou skupinou, která hodnotila 12 týdnů léčby sofosbuvirem v kombinaci s peginterferonem alfa 2a a ribavirinem u dosud neléčených pacientů s infekcí HCV genotypů 1, 4, 5 nebo 6.

Medián věku léčených pacientů (n = 327) byl 54 let (rozsah: 19 až 70); 64 % pacientů byli muži, 79 % byli běloši, 17 % byli černoši, 14 % byli hispánci nebo latinoameričané, průměrný index tělesné hmotnosti byl 29 kg/m<sup>2</sup> (rozsah: 18 až 56 kg/m<sup>2</sup>), 78 % mělo výchozí hladinu HCV RNA vyšší než 6 log<sub>10</sub> IU/ml, 17 % mělo cirhózu a 89 % mělo HCV genotypu 1 a 11 % mělo HCV genotyp 4, 5 nebo 6. Tabulka 7 uvádí míry odpovědí ve skupině léčené sofosbuvirem, peginterferonem alfa a ribavirinem.

**Tabulka 7: Míry odpovědí ve studii NEUTRINO**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 týdnů (n = 327)</b>
Celková SVR12	91 % (296/327)
Výsledek u pacientů bez SVR12	
Virologické selhání během léčby	0/327
Relaps <sup>a</sup>	9 % (28/326)
Jiné <sup>b</sup>	1 % (3/327)

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

Míry odpovědí pro vybrané podskupiny jsou uvedené v tabulce 8.

**Tabulka 8: Míry SVR12 pro vybrané podskupiny ve studii NEUTRINO**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 týdnů (n = 327)</b>
Genotyp	
Genotyp 1	90 % (262/292)
Genotyp 4, 5 nebo 6	97 % (34/35)
Cirhóza	
Ne	93 % (253/273)
Ano	80 % (43/54)
Etnikum	
Černošské	87 % (47/54)
Jiné než černošské	91 % (249/273)

Míry SVR12 byly podobně vysoké u pacientů s výchozí alelou IL28B C/C [94/95 (99 %)] a alelou jinou než C/C (C/T nebo T/T) [202/232 (87 %)].

27/28 pacientů s HCV genotypu 4 dosáhlo SVR12. Jeden pacient s infekcí HCV genotypu 5 a všech 6 pacientů s infekcí HCV genotypu 6 v této studii dosáhlo SVR12.

#### Klinické studie u pacientů s chronickou hepatitidou C genotypů 2 a 3

##### *Dosud neléčení dospělí - FISSION (studie 1231)*

FISSION byla randomizovaná, otevřená studie s aktivní kontrolou, která hodnotila 12 týdnů léčby sofosbuvirem a ribavirinem v porovnání s 24 týdny léčby peginterferonem alfa 2a a ribavirinem u dosud neléčených pacientů s infekcí HCV genotypů 2 nebo 3. Dávky ribavirinu používané ve skupině se sofosbuvirem a ribavirinem byly 1 000-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti a ve skupině s peginterferonem alfa 2a a ribavirinem 800 mg/den bez ohledu na tělesnou hmotnost. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 a stratifikováni podle cirhózy (přítomnost oproti nepřítomnosti), genotypu HCV (2 oproti 3) a výchozí hladiny HCV RNA (< 6 log<sub>10</sub> IU/ml oproti ≥ 6 log<sub>10</sub> IU/ml). Pacienti s genotypem HCV 2 nebo 3 byly zařazeny v přibližném poměru 1:3.

Medián věku léčených pacientů (n = 499) byl 50 let (rozsah: 19 až 77), 66 % pacientů byli muži, 87 % byli běloši, 3 % byli černoši, 14 % byli hispanci nebo latinoameričané, průměrný index tělesné hmotnosti byl 28 kg/m<sup>2</sup> (rozsah: 17 až 52 kg/m<sup>2</sup>) 57 % mělo výchozí hladinu HCV RNA vyšší než 6 log<sub>10</sub> IU/ml, 20 % mělo cirhózu a 72 % mělo HCV genotypu 3. Tabulka 9 uvádí míry odpovědí ve skupině léčené sofosbuvirem a ribavirinem a ve skupině léčené peginterferonem alfa a ribavirinem.

**Tabulka 9: Míry odpovědí ve studii FISSION**

	<b>SOF+RBV 12 týdnů (n = 256)<sup>a</sup></b>	<b>PEG+RBV 24 týdnů (n = 243)</b>
Celková SVR12	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotyp 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotyp 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Výsledek u pacientů bez SVR12		
Virologické selhání během léčby	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Relaps <sup>b</sup>	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Jiné <sup>c</sup>	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. Analýza účinnosti zahrnuje 3 pacienty s rekombinantní HCV infekcí genotypu 2/1.

b. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

c. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

Rozdíl v míře celkové SVR12 mezi skupinou léčenou sofosbuvirem a ribavirinem a skupinou léčenou peginterferonem alfa a ribavirinem byl 0,3 % (95 % interval spolehlivosti: -7,5 % až 8,0 %) a studie splnila předem definované kritérium non-inferiority.

Tabulka 10 uvádí míry odpovědí u pacientů s cirhózou ve výchozím stavu podle genotypu HCV.

**Tabulka 10: Míra SVR12 podle cirhózy a genotypu ve studii FISSION**

	<b>Genotyp 2</b>		<b>Genotyp 3</b>	
	<b>SOF+RBV 12 týdnů (n = 73)<sup>a</sup></b>	<b>PEG+RBV 24 týdnů (n = 67)</b>	<b>SOF+RBV 12 týdnů (n = 183)</b>	<b>PEG+RBV 24 týdnů (n = 176)</b>
Cirhóza				
Ne	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Ano	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

a. Analýza účinnosti zahrnuje 3 pacienty s rekombinantní HCV infekcí genotypu 2/1.

*Dospělí pacienti, kteří nesnášejí léčbu interferonem, pro které léčba interferonem není vhodná nebo kteří odmítají léčbu interferonem – studie POSITRON (studie 107)*

POSITRON byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila 12 týdnů léčby sofosbuvirem a ribavirinem (n = 207) v porovnání s placebem (n = 71) u pacientů, kteří nesnášejí léčbu interferonem, pro které léčba interferonem není vhodná nebo kteří odmítají léčbu interferonem. Pacienti byli randomizováni v poměru 3:1 a stratifikováni podle cirhózy (přítomnost oproti nepřítomnosti).

Medián věku léčených pacientů (n = 278) byl 54 let (rozsah: 21 až 75), 54 % pacientů byli muži, 91 % byli běloši, 5 % byli černoši, 11 % byli hispánci nebo latinoameričané, průměrný index tělesné hmotnosti byl 28 kg/m<sup>2</sup> (rozsah: 18 až 53 kg/m<sup>2</sup>), 70 % mělo výchozí hladinu HCV RNA vyšší než 6 log<sub>10</sub> IU/ml, 16 % mělo cirhózu a 49 % mělo HCV genotypu 3. Podíly pacientů, kteří nesnášejí léčbu interferonem, pro které léčba interferonem není vhodná nebo kteří odmítají léčbu interferonem, byly 9 %, 44 % a 47 %. Většina pacientů dříve neužívala žádnou léčbu HCV (81,3 %). Tabulka 11 uvádí míry odpovědí ve skupině léčené sofosbuvirem a ribavirinem a ve skupině užívající placebo.

**Tabulka 11: Míry odpovědí ve studii POSITRON**

	<b>SOF+RBV 12 týdnů (n = 207)</b>	<b>placebo. 12 týdnů (n = 71)</b>
Celková SVR12	78 % (161/207)	0/71
Genotyp 2	93 % (101/109)	0/34
Genotyp 3	61 % (60/98)	0/37
Výsledek u pacientů bez SVR12		
Virologické selhání během léčby	0/207	97 % (69/71)
Relaps <sup>a</sup>	20 % (42/205)	0/0
Jiné <sup>b</sup>	2 % (4/207)	3 % (2/71)

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

Míra SVR 12 ve skupině léčené sofosbuvirem a ribavirinem byla statisticky významná ve srovnání s placebem ( $p < 0,001$ ).

Tabulka 12 uvádí analýzu podskupin podle genotypu na základě přítomnosti cirhózy a klasifikace užívání interferonu.

**Tabulka 12: Míry SVR12 pro vybrané podskupiny podle genotypu ve studii POSITRON**

	<b>SOF+RBV 12 týdnů</b>	
	<b>Genotyp 2 (n = 109)</b>	<b>Genotyp 3 (n = 98)</b>
Cirhóza		
Ne	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Ano	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Klasifikace užívání interferonu		
Nevhodnost	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Nesnášenlivost	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Odmítání	95 % (56/59)	53 % (23/43)

#### *Dříve léčení dospělí pacienti - FUSION (studie 108)*

FUSION byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, která hodnotila 12 nebo 16 týdnů léčby sofosbuvirem a ribavirinem u pacientů, kteří nedosáhli SVR při předchozí léčbě založené na interferonu (pacienti s relapsem a pacienti bez odpovědi). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 a stratifikováni podle cirhózy (přítomnost oproti nepřítomnosti) a genotypu HCV (2 oproti 3).

Medián věku léčených pacientů ( $n = 201$ ) byl 56 let (rozsah: 24 až 70), 70 % pacientů byli muži, 87 % byli běloši, 3 % byli černoši, 9 % byli hispánci nebo latinoameričané, průměrný index tělesné hmotnosti byl  $29 \text{ kg/m}^2$  (rozsah: 19 až  $44 \text{ kg/m}^2$ ), 73 % mělo výchozí hladinu HCV RNA vyšší než  $6 \log_{10} \text{ IU/ml}$ , 34 % mělo cirhózu, 63 % mělo HCV genotypu 3 a u 75 % došlo dříve k relapsu. Tabulka 13 uvádí míry odpovědí ve skupině léčené sofosbuvirem a ribavirinem 12 a 16 týdnů.

**Tabulka 13: Míry odpovědi ve studii FUSION**

	<b>SOF+RBV 12 týdnů (n = 103)<sup>a</sup></b>	<b>SOF+RBV 16 týdnů (n = 98)<sup>a</sup></b>
<b>Celková SVR12</b>	<b>50 % (51/103)</b>	<b>71 % (70/98)</b>
Genotyp 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotyp 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Výsledek u pacientů bez SVR12		
Virologické selhání během léčby	0/103	0/98
Relaps <sup>b</sup>	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Jiné <sup>c</sup>	3 % (3/103)	0/98

a. Analýza účinnosti zahrnuje 6 pacientů s rekombinantní HCV infekcí genotypu 2/1.

b. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

c. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

Tabulka 14 uvádí analýzu podskupin podle genotypu na základě přítomnosti cirhózy a odpovědi na předchozí léčbu HCV.

**Tabulka 14: Míry SVR12 pro vybrané podskupiny podle genotypu ve studii FUSION**

	<b>Genotyp 2</b>		<b>Genotyp 3</b>	
	<b>SOF+RBV 12 týdnů (n = 39)</b>	<b>SOF+RBV 16 týdnů (n = 35)</b>	<b>SOF+RBV 12 týdnů (n = 64)</b>	<b>SOF+RBV 16 týdnů (n = 63)</b>
Cirhóza				
Ne	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Ano	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Odpověď na předchozí léčbu HCV				
Relaps	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Bez odpovědi	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

#### *Dosud neléčení a dříve léčení dospělí - VALENCE (studie 133)*

VALENCE byla studie fáze 3, která hodnotila sofosbuvir v kombinaci s ribavirinem v dávce stanovené podle tělesné hmotnosti při léčbě infekcí HCV genotypu 2 nebo 3 u dosud neléčených pacientů nebo pacientů, kteří nedosáhli SVR při předchozí léčbě založené na interferonu, včetně pacientů s kompenzovanou cirhózou. Studie byla navržena jako přímé srovnání sofosbuviru a ribavirinu oproti placebo po dobu 12 týdnů. Avšak na základě nových dat byla studie odslepená a všichni pacienti s HCV genotypu 2 byli dále léčení sofosbuvirem a ribavirinem po dobu 12 týdnů, zatímco léčba pacientů s HCV genotypu 3 byla prodloužena na 24 týdnů. Celkem 11 pacientů s HCV genotypu 3 v době této úpravy již dokončilo 12týdenní léčbu sofosbuvirem a ribavirinem.

Medián věku léčených pacientů (n = 419) byl 51 let (rozsah: 19 až 74), 60 % pacientů byli muži, medián indexu tělesné hmotnosti byl 25 kg/m<sup>2</sup> (rozsah: 17 až 44 kg/m<sup>2</sup>), průměrná výchozí hladina HCV RNA byla 6,4 log<sub>10</sub> IU/ml, 21 % mělo cirhózu, 78 % mělo HCV genotypu 3 a u 65 % došlo dříve k relapsu. Tabulka 15 uvádí míry odpovědi ve skupině léčené sofosbuvirem a ribavirinem po dobu 12 týdnů a 24 týdnů.

Pacienti, kteří užívali placebo, nejsou do těchto tabulek zahrnuti, protože nedosáhli SVR12.

**Tabulka 15: Míry odpovědí ve studii VALENCE**

	<b>Genotyp 2 SOF+RBV 12 týdnů (n = 73)</b>	<b>Genotyp 3 SOF+RBV 12 týdnů (n = 11)</b>	<b>Genotyp 3 SOF+RBV 24 týdnů (n = 250)</b>
Celková SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Výsledek u pacientů bez SVR12			
Virologické selhání během léčby	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Relaps <sup>a</sup>	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Jiné <sup>b</sup>	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

Tabulka 16 uvádí analýzu podskupin podle genotypu na základě přítomnosti cirhózy a expozice předchozí léčbě HCV.

**Tabulka 16: Míra SVR12 pro vybrané podskupiny podle genotypu ve studii VALENCE**

	<b>Genotyp 2 SOF+RBV 12 týdnů (n = 73)</b>	<b>Genotyp 3 SOF+RBV 24 týdnů (n = 250)</b>
Dosud neléčení pacienti	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Bez cirhózy	97 % (29/30)	93 % (86/92)
S cirhózou	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Dříve léčení pacienti	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Bez cirhózy	91 % (30/33)	85 % (85/100)
S cirhózou	88 % (7/8)	60 % (27/45)

#### *Shoda SVR12 a SVR24*

Shoda mezi SVR12 a SVR24 (SVR 24 týdnů po ukončení léčby) po léčbě sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem nebo ribavirinem a pegylovaným interferonem představuje pozitivní prediktivní hodnotu 99 % a negativní prediktivní hodnotu 99 %.

#### Klinická účinnost a bezpečnost u zvláštních skupin pacientů

##### *Dospělí pacienti současně infikovaní HCV/HIV –PHOTON-1 (studie 123)*

Sofosbuvir byl studován v otevřené klinické studii hodnotící bezpečnost a účinnost 12 nebo 24týdenní léčby sofosbuvirem a ribavirinem u pacientů s chronickou hepatitidou C genotypu 1, 2 nebo 3 současně infikovaných HIV-1. Pacienti s genotypem 2 a 3 byli buď dosud neléčení nebo dříve léčení, zatímco pacienti s genotypem 1 byli dosud neléčení. Délka léčby byla 12 týdnů u dosud neléčených pacientů s HCV infekcí genotypu 2 nebo 3 a 24 týdnů u dříve léčených pacientů s HCV infekcí genotypu 3 a rovněž u pacientů s HCV infekcí genotypu 1. Pacienti užívali 400 mg sofosbuviru a ribavirin podle tělesné hmotnosti (pacienti s tělesnou hmotností < 75 kg užívali 1 000 mg, pacienti s tělesnou hmotností ≥ 75 kg užívali 1 200 mg). Pacienti buď neužívali antiretrovirovou léčbu při počtu CD4+ buněk > 500 buněk/mm<sup>3</sup>, nebo měli virologicky potlačený HIV-1 při počtu CD4+ buněk > 200 buněk/mm<sup>3</sup>. 95 % pacientů dostávalo v době náboru antiretrovirovou léčbu. Předběžné údaje o SVR12 jsou k dispozici u 210 pacientů.

Tabulka 17 uvádí míru odpovědi podle genotypu a expozice předchozí léčbě HCV.

**Tabulka 17: Míry odpovědi ve studii PHOTON-1**

	<b>Genotyp 2/3 dosud neléčení pacienti SOF+RBV 12 týdnů (n = 68)</b>	<b>Genotyp 2/3 dříve léčení pacienti SOF+RBV 24 týdnů (n = 28)</b>	<b>Genotyp 1 dosud neléčení pacienti SOF+RBV 24 týdnů (n = 114)</b>
Celková SVR12	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Výsledek u pacientů bez SVR12			
Virologické selhání během léčby	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Relaps <sup>a</sup>	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Jiné <sup>b</sup>	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nespĺňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

Tabulka 18 uvádí analýzu podskupin podle genotypu na základě přítomnosti cirhózy.

**Tabulka 18: Míra SVR12 pro vybrané podskupiny podle genotypu ve studii PHOTON-1**

	<b>HCV genotypu 2</b>		<b>HCV genotypu 3</b>	
	<b>SOF+RBV 12 týdnů TN (n = 26)</b>	<b>SOF+RBV 24 týdnů TE (n = 15)</b>	<b>SOF+RBV 12 týdnů TN (n = 42)</b>	<b>SOF+RBV 24 týdnů TE (n = 13)</b>
Celkem	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Bez cirhózy	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
S cirhózou	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

TN = dosud neléčení (*treatment-naïve*); TE = dříve léčení (*treatment-experienced*).

#### *Dospělí pacienti čekající na transplantaci jater – studie 2025*

Sofosbuvir byl studován u pacientů infikovaných HCV před transplantací jater v otevřené klinické studii, která hodnotila bezpečnost a účinnost sofosbuviru a ribavirinu podávaných před transplantací k prevenci opětovné infekce HCV po transplantaci. Primárním cílovým parametrem studie bylo dosažení virologické odpovědi po transplantaci (*post-transplant virologic response*, pTVR, hladina HCV RNA < LLOQ 12 týdnů po transplantaci). Pacienti infikovaní HCV bez ohledu na genotyp s hepatocelulárním karcinomem (HCC) splňující kritéria MILAN užívali 400 mg sofosbuviru a 1 000-1 200 mg ribavirinu denně po dobu maximálně 24 týdnů, s následnou úpravou na 48 týdnů, nebo až do transplantace jater, podle toho, co nastalo dříve. Byla provedena předběžná analýza u 61 pacientů, kteří užívali sofosbuvir a ribavirin; většina pacientů měla HCV genotypu 1, 44 pacientů mělo stupeň A podle CPT a 17 pacientů mělo stupeň B podle CPT. Z těchto 61 pacientů 44 podstoupilo transplantaci jater po maximálně 48 týdnech léčby sofosbuvirem a ribavirinem; 41 mělo v době transplantace hladinu HCV RNA < LLOQ. Míry virologické odpovědi u 41 pacientů po transplantaci s hladinou HCV RNA < LLOQ jsou uvedeny v tabulce 19. Trvání virové suprese před transplantací bylo faktorem s nejvyšší prediktivní hodnotou pro pTVR u pacientů, u nichž byla v době transplantace hladina HCV RNA < LLOQ.

**Tabulka 19: Virologická odpověď po transplantaci u pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ v době transplantace jater**

	<b>12 týdnů po transplantaci (pTVR)<sup>b</sup></b>
Virologická odpověď u hodnotitelných pacientů <sup>a</sup>	23/37 (62 %)

a. Hodnotitelní pacienti jsou definováni jako ti, kteří dosáhli určeného časového bodu v době předběžné analýzy.

b. pTVR: virologická odpověď po transplantaci (hladina HCV RNA < LLOQ 12 týdnů po transplantaci).

U pacientů, kteří podle protokolu vysadili léčbu ve 24. týdnu, byla míra relapsu 11/15.

### Dospělí pacienti po transplantaci jater – studie 0126

Sofosbuvir byl studován v otevřené klinické studii, která hodnotila bezpečnost a účinnost 24 týdenní léčby sofosbuvirem a ribavirinem u pacientů po transplantaci jater s chronickou hepatitidou C. Zařazení pacienti byli ve věku  $\geq 18$  let a podstoupili transplantaci jater 6 až 150 měsíců před screeningem. Pacienti měli HCV RNA  $\geq 10^4$  IU/ml při screeningu a potvrzenou chronickou infekci HCV před transplantací. Úvodní dávka ribavirinu byla 400 mg podávaných v rozdělené denní dávce. U pacientů, u kterých byla hladina hemoglobinu trvale  $\geq 12$  g/dl, byla dávka ribavirinu zvyšována ve 2. a 4. týdnu a dále každé 4 týdny až do dosažení příslušné dávky podle tělesné hmotnosti (1 000 mg denně u pacientů s tělesnou hmotností  $< 75$  kg, 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 75$  kg). Medián dávky ribavirinu byl 600 mg – 800 mg denně v týdnech 4 - 24.

Ve studii bylo zařazeno čtyřicet pacientů (33 s infekcí HCV genotypu 1, 6 s infekcí HCV genotypu 3 a 1 s infekcí HCV genotypu 4), z nichž u 35 selhala předchozí léčba zahrnující interferon a 16 mělo cirhózu. 28 pacientů ze 40 (70 %) dosáhlo SVR12: 22/33 (73 %) s infekcí HCV genotypu 1, 6/6 (100 %) s infekcí HCV genotypu 3 a 0/1 (0 %) s infekcí HCV genotypu 4. Všichni pacienti, kteří dosáhli SVR12, dosáhli SVR24 a SVR48.

### Přehled výsledků podle léčebného režimu a trvání léčby, porovnání napříč studii

Následující tabulky (tabulka 20 až tabulka 23) uvádějí údaje ze studií fáze 2 a fáze 3, které jsou významné pro dávkování, a které lékařům pomáhají stanovit nejlepší léčebný režim pro jednotlivé pacienty.

**Tabulka 20: Výsledky podle léčebného režimu a trvání léčby, porovnání pro infekce HCV genotypu 1 napříč studii**

Populace pacientů (Číslo/název studie)	Režim/trvání léčby	Podskupina	Míra SVR12 v % (n/N)
Dosud neléčení pacienti <sup>a</sup> (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem	90 % (262/292)
		Genotyp 1a	92 % (206/225)
		Genotyp 1b	83 % (55/66)
		Bez cirhózy	93 % (253/273)
		S cirhózou	80 % (43/54)
Dosud neléčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem	76 % (87/114)
		Genotyp 1a	82 % (74/90)
		Genotyp 1b	54 % (13/24)
		Bez cirhózy	77 % (84/109)
		S cirhózou	60 % (3/5)
Dosud neléčení pacienti (QUANTUM <sup>b</sup> a 11-1-0258 <sup>b</sup> )	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem <sup>c</sup>	65 % (104/159)
		Genotyp 1a <sup>c</sup>	69 % (84/121)
		Genotyp 1b <sup>c</sup>	53 % (20/38)
		Bez cirhózy <sup>c</sup>	68 % (100/148)
		S cirhózou <sup>c</sup>	36 % (4/11)

n = počet pacientů s odpovědí SVR12; N = celkový počet pacientů ve skupině.

a. Pro dříve léčené pacienty infikované HCV genotypu 1 neexistují žádné údaje pro kombinaci sofosbuviru, peginterferonu alfa a ribavirinu. Je třeba zvážit léčbu těchto pacientů a možné prodloužení léčby sofosbuvirem, peginterferonem alfa a ribavirinem na dobu delší než 12 týdnů a to až na 24 týdnů; zejména u podskupin, které se vyznačují jedním nebo více faktory historicky spojovanými s nižší mírou odpovědi na léčbu založenou na interferonu (předchozí nulová odpověď na léčbu peginterferonem alfa a ribavirinem, pokročilá fibróza/cirhóza, vysoká výchozí virová koncentrace, černošské etnikum, genotyp IL28B jiný než CC).

b. Jedná se o průzkumné studie nebo studie fáze 2. Výsledky je třeba interpretovat opatrně, neboť se jedná o nízký počet pacientů a míry SVR mohou být ovlivněny výběrem pacientů.

c. Souhrn údajů z obou studií.

**Tabulka 21: Výsledky podle léčebného režimu a trvání léčby, porovnání pro infekce HCV genotypu 2 napříč studii**

Populace pacientů (Číslo/název studie)	Režim/trvání léčby	Podskupina	Míra SVR12 v % (n/N)
Dosud neléčení pacienti (FISSION)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	95 % (69/73)
		Bez cirhózy	97 % (59/61)
		S cirhózou	83 % (10/12)



Populace pacientů (Číslo/název studie)	Režim/trvání léčby	Podskupina	Míra SVR12 v % (n/N)
Pacienti, kteří nesnášejí léčbu interferonem, pro které léčba interferonem není vhodná nebo kteří odmítají léčbu interferonem (POSITRON)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	93 % (101/109)
		Bez cirhózy	92 % (85/92)
		S cirhózou	94 % (16/17)
Dříve léčení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	82 % (32/39)
		Bez cirhózy	90 % (26/29)
		S cirhózou	60 % (6/10)
Dosud neléčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	97 % (31/32)
		Bez cirhózy	97 % (29/30)
		S cirhózou	100 % (2/2)
Dříve léčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	90 % (37/41)
		Bez cirhózy	91 % (30/33)
		S cirhózou	88 % (7/8)
Dříve léčení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 16 týdnů	Celkem	89 % (31/35)
		Bez cirhózy	92 % (24/26)
		S cirhózou	78 % (7/9)
Dosud neléčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	88 % (23/26)
		Bez cirhózy	88 % (22/25)
		S cirhózou	100 % (1/1)
Dříve léčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem <sup>a</sup>	93 % (14/15)
		Bez cirhózy <sup>a</sup>	92 % (12/13)
		S cirhózou <sup>a</sup>	100 % (2/2)
Dosud neléčení pacienti (ELECTRON <sup>b</sup> and PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem <sup>c</sup>	96 % (25/26)
Dříve léčení pacienti (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem	96 % (22/23)
		Bez cirhózy	100 % (9/9)
		S cirhózou	93 % (13/14)

n = počet pacientů s odpovědí SVR12; N = celkový počet pacientů ve skupině.

a. Tyto údaje jsou předběžné.

b. Jedná se o průzkumné studie nebo studie fáze 2. Výsledky je třeba interpretovat opatrně, neboť se jedná o nízký počet pacientů a míry SVR mohou být ovlivněny výběrem pacientů. Ve studii ELECTRON (N = 11) byla délka léčby peginterferonem alfa v kombinaci se sofosbuvirem a ribavirinem 4-12 týdnů.

c. Všichni pacienti v těchto dvou studiích byli bez cirhózy.

**Tabulka 22: Výsledky podle léčebného režimu a trvání léčby, porovnání pro infekce HCV genotypu 3 napříč studiemi**

Populace pacientů (Číslo/název studie)	Režim/trvání	Podskupina	Míra SVR12 v % (n/N)
Dosud neléčení pacienti (FISSION)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	56 % (102/183)
		Bez cirhózy	61 % (89/145)
		S cirhózou	34 % (13/38)
Pacienti, kteří nesnášejí léčbu interferonem, pro které léčba interferonem není vhodná nebo kteří odmítají léčbu interferonem (POSITRON)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	61 % (60/98)
		Bez cirhózy	68 % (57/84)
		S cirhózou	21 % (3/14)
Dříve léčení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	30 % (19/64)
		Bez cirhózy	37 % (14/38)
		S cirhózou	19 % (5/26)
Dříve léčení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 16 týdnů	Celkem	62 % (39/63)
		Bez cirhózy	63 % (25/40)
		S cirhózou	61 % (14/23)
Dosud neléčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem	93 % (98/105)
		Bez cirhózy	94 % (86/92)
		S cirhózou	92 % (12/13)

Populace pacientů (Číslo/název studie)	Režim/trvání	Podskupina	Míra SVR12 v % (n/N)
Dříve léčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem	77 % (112/145)
		Bez cirhózy	85 % (85/100)
		S cirhózou	60 % (27/45)
Dosud neléčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	67 % (28/42)
		Bez cirhózy	67 % (24/36)
		S cirhózou	67 % (4/6)
Dříve léčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem <sup>a</sup>	92 % (12/13)
		Bez cirhózy <sup>a</sup>	100 % (8/8)
		S cirhózou <sup>a</sup>	80 % (4/5)
Dosud neléčení pacienti (ELECTRON <sup>b</sup> and PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem <sup>c</sup>	97 % (38/39)
Dříve léčení pacienti (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem	83 % (20/24)
		Bez cirhózy	83 % (10/12)
		S cirhózou	83 % (10/12)

n = počet pacientů s odpovědí SVR12; N = celkový počet pacientů ve skupině.

a. Tyto údaje jsou předběžné.

b. Jedná se o průzkumné studie nebo studie fáze 2. Výsledky je třeba interpretovat opatrně, neboť se jedná o nízký počet pacientů a míry SVR mohou být ovlivněny výběrem pacientů. Ve studii ELECTRON (N = 11), byla délka léčby peginterferonem alfa v kombinaci se sofosbuvirem a ribavirinem 4-12 týdnů.

c. Všichni pacienti v těchto dvou studiích byli bez cirhózy.

**Tabulka 23: Výsledky podle léčebného režimu a trvání léčby, porovnání pro infekce HCV genotypu 4, 5 a 6 napříč studiemi**

Populace pacientů (Číslo/název studie)	Režim/trvání léčby	Podskupina	Míra SVR12 v % (n/N)
Dosud neléčení pacienti (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem	97 % (34/35)
		Bez cirhózy	100 % (33/33)
		S cirhózou	50 % (1/2)

n = počet pacientů s odpovědí SVR12; N = celkový počet pacientů ve skupině.

### *Pediatrická populace*

Účinnost přípravku obsahujícího sofosbuvir u pacientů infikovaných HCV ve věku od 12 do <18 let byla hodnocena v otevřené klinické studii fáze 2, do níž bylo zařazeno 50 pacientů s chronickou infekcí HCV genotypu 2 (n = 13) nebo genotypu 3 (n = 37). Pacienti s infekcí HCV genotypu 2 nebo 3 byli ve studii léčení sofosbuvirem s ribavirinem po dobu 12, resp. 24 týdnů.

Medián věku 50 léčených pacientů byl 15 let (rozmezí: 12 až 17 let); 42 % z těchto pacientů byly dívky; 90 % byli běloši, 4 % byli černoši a 2 % byli Asiaté; 4 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrný index tělesné hmotnosti byl 22 kg/m<sup>2</sup> (rozmezí: 16 až 32 kg/m<sup>2</sup>); 18 % byli již dříve léčení pacienti; 66 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; 74 % pacientů mělo jiné alely než CC IL28B (CT nebo TT); a u žádného pacienta nebyla známa cirhóza. Většina pacientů (69 %) byla infikována vertikálním přenosem.

Míra SVR12 byla 100 % (13/13) u pacientů genotypu 2 a 97 % (36/37) u pacientů genotypu 3. U žádného pacienta nedošlo během léčby k virologickému selhání nebo relapsu. Jeden pacient s infekcí HCV genotypu 3 dosáhl SVR4, nedostavil se však na návštěvu SVR12.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor, který je rozsáhle metabolizován. Aktivní metabolit se tvoří v hepatocytech a nebyl pozorován v plazmě. Převládající (> 90 %) metabolit GS-331007 je neaktivní. Je vytvářen sekvenčními dráhami a paralelními dráhami vzhledem k tvorbě aktivního metabolitu.

### Absorpce

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru a převládajícího metabolitu v oběhu GS-331007 byly hodnoceny u dospělých zdravých jedinců a u pacientů s chronickou hepatitidou C. Po perorálním podání byl sofosbuvir rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována za

~0,5-2 hodiny po podání dávky, bez ohledu na výšku dávky. Maximální plazmatická koncentrace GS-331007 byla pozorována mezi 2 až 4 hodinami po podání dávky. Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů infikovaných HCV genotypů 1 až 6 (n = 986) byly hodnoty AUC<sub>0-24</sub> v ustáleném stavu pro sofosbuvir a GS-331007 1 010 ng•h/ml a 7 200 ng•h/ml. V porovnání se zdravými jedinci (n = 284) byly u pacientů infikovaných HCV hodnoty AUC<sub>0-24</sub> pro sofosbuvir a GS-331007 o 57 % vyšší a o 39 % nižší.

#### Vliv jídla

Při podání jedné dávky sofosbuviru spolu se standardizovaným jídlem s vysokým obsahem tuku se oproti podání nalačno zpomalila rychlost absorpce sofosbuviru. Rozsah absorpce sofosbuviru se zvýšil přibližně 1,8 násobně, přičemž vliv na maximální koncentraci byl nízký. Expozice GS-331007 nebyla přítomností jídla s vysokým obsahem tuku ovlivněna.

#### Distribuce

Sofosbuvir není substrátem transportérů pro jaterní vychytávání, polypeptidu 1B1 nebo 1B3 transportujícího organické anionty (OATP) a transportéru organických kationtů (OCT) 1. GS-331007 je vylučován aktivní tubulární sekrecí, ale není substrátem renálních transportérů, včetně transportéru organických aniontů (OAT) 1 nebo 3, OCT 2, MRP2, P-gp, BCRP nebo MATE1. Sofosbuvir a GS-331007 nejsou inhibitory lékových transportérů P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 a OCT1. GS-331007 není inhibitorem OAT1, OCT2 a MATE1.

Sofosbuvir je přibližně z 85 % navázán na proteiny lidské plazmy (údaje *ex vivo*) a v rozsahu 1 µg/ml až 20 µg/ml vazba nezávisí na koncentraci léku. Vazba metabolitu GS-331007 na proteiny byla v lidské plazmě minimální. Po jedné dávce 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuviru, podané zdravým jedincům, byl poměr <sup>14</sup>C radioaktivity v krvi k plazmě 0,7.

#### Biotransformace

Sofosbuvir je rozsáhle metabolizován v játrech na farmakologicky aktivní trifosfátový nukleosidový analog GS-461203. Metabolická aktivační dráha zahrnuje sekvenční hydrolyzu karboxylesterové skupiny katalyzovanou lidským katepsinem A (CatA) nebo karboxylesterázou 1 (CES1) a štěpení fosforamidátu proteinem HINT1 (*Histidine Triad Nucleotide-binding protein 1*), po nichž následuje fosforylace dráhou pyrimidinové nukleotidové biosyntézy. Defosforylace vede ke tvorbě nukleosidového metabolitu GS-331007, který nemůže být účinně refofosforylován a nemá anti-HCV aktivitu *in vitro*. Sofosbuvir a GS-331007 nejsou substráty nebo inhibitory UGT1A1 nebo enzymů CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6.

Po jedné perorální dávce 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuviru odpovídal sofosbuvir přibližně za 4 % a GS-331007 za > 90 % systémové expozice léku (součet hodnot AUC pro sofosbuvir a jeho metabolity upraven podle molekulární hmotnosti).

#### Eliminace

Po jedné perorální dávce 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuviru byla průměrná celková eliminace dávky vyšší než 92 %, z čehož se 80 % vyloučilo močí, 14 % stolicí a 2,5 % vydechaným vzduchem. Větší část dávky sofosbuviru, která se vyloučila močí, byla tvořena GS-331007 (78 %), a 3,5 % představoval sofosbuvir. Tyto údaje naznačují, že renální clearance je hlavní cestou eliminace GS-331007, přičemž velká část je eliminována aktivně. Medián konečného poločasu byl 0,4 hodiny pro sofosbuvir a 27 hodin pro GS-331007.

#### Linearita/nelinearita

Linearita dávky sofosbuviru a jeho hlavního metabolitu GS-331007 byla vyhodnocena u zdravých jedinců nalačno. Hodnoty AUC sofosbuviru a GS-331007 jsou v rozmezí dávek 200 mg až 400 mg téměř přímo úměrné dávce.

#### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

##### Pohlaví a etnikum

U sofosbuviru a GS-331007 nebyly identifikovány žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly v souvislosti s pohlavím nebo etnikem.

### *Starší pacienti*

Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HCV prokázala, že v analyzovaném věkovém rozmezí (19 až 75 let) neměl věk klinicky významný vliv na expozici sofosbuviru a GS-331007. Klinické studie sofosbuviru zahrnovaly 65 pacientů ve věku 65 a více let. Míry odpovědi pozorované u pacientů starších 65 let byly podobné jako u mladších pacientů ve všech skupinách léčby.

### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru byly studovány po podání jedné dávky 400 mg sofosbuviru jedincům HCV negativním s lehkou ( $eGFR \geq 50$  a  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), středně těžkou ( $eGFR \geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a těžkou poruchou funkce ledvin ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a jedincům s ESRD vyžadujícím hemodialýzu. Oproti jedincům s normální funkcí ledvin ( $eGFR > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byla hodnota  $AUC_{0-inf}$  pro sofosbuvir vyšší o 61 % při lehké, o 107 % při středně těžké a o 171 % při těžké poruše funkce ledvin, zatímco hodnota  $AUC_{0-inf}$  pro GS-331007 byla v uvedených případech vyšší o 55 %, 88 % a 451 %. Oproti jedincům s normální funkcí ledvin byla u jedinců s ESRD hodnota  $AUC_{0-inf}$  pro sofosbuvir vyšší o 28 %, pokud byl sofosbuvir podán 1 hodinu před hemodialýzou a vyšší o 60 %, jestliže byl sofosbuvir podán 1 hodinu po hemodialýze.  $AUC_{0-inf}$  pro GS-331007 u pacientů s ESRD nebylo možné spolehlivě stanovit. Údaje však naznačují nejméně 10 násobně vyšší expozici GS-331007 u pacientů s ESRD v porovnání s normálními pacienty, jestliže byl přípravek Sovaldi podán 1 hodinu před hemodialýzou, nebo 20 násobně vyšší expozici, jestliže byl podán 1 hodinu po hemodialýze.

Hemodialýzou lze účinně odstranit (extrakční poměr 53 %) převládající metabolit v oběhu GS-331007. Čtyřhodinová hemodialýza odstranila přibližně 18 % podané dávky. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování. Bezpečnost přípravku Sovaldi nebyla dosud hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ani u pacientů s ESRD (viz bod 4.4).

### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru byly studovány po 7 denním podávání 400 mg sofosbuviru pacientům infikovaným HCV se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a C podle CPT). Oproti jedincům s normální funkcí jater byla hodnota  $AUC_{0-24}$  pro sofosbuvir vyšší o 126 % při lehké a o 143 % a při středně těžké a těžké poruše funkce jater, zatímco hodnota  $AUC_{0-24}$  pro GS-331007 byla v uvedených případech vyšší o 18 % a 9 %. Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza neměla klinicky významný vliv na expozici sofosbuviru a GS-331007. U pacientů s lehkou, středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávkování sofosbuviru (viz bod 4.2).

### *Pediatrická populace*

Expozice sofosbuviru a GS-331007 u dospívajících ve věku od 12 do <18 let byly podobné jako expozice u dospělých zjištěných ve studiích fáze 2/3 po podání sofosbuviru (400 mg). Farmakokinetika sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientů do <12 let nebyla stanovena.

### Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Bylo prokázáno, že účinnost ve smyslu rychlé virologické odpovědi korelovala s expozicí sofosbuviru a GS-331007. Pro žádnou z těchto látek však nebylo dokázáno, že je obecným náhradním ukazatelem účinnosti (SVR12) při terapeutické dávce 400 mg.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů vyvolaly vysoké dávky diastereomerické směsi v poměru 1:1 nežádoucí jaterní (u psů) a srdeční (u potkanů) účinky a gastrointestinální reakce (u psů). Expozice sofosbuviru ve studiích na hlodavcích nemohla být zjištěna pravděpodobně v důsledku vysoké aktivity esterázy, expozice hlavního metabolitu GS-331007 při dávce vyvolávající nežádoucí účinky však byla 29 násobně (u potkanů) a 123 násobně (u psů) vyšší než klinická expozice při dávce 400 mg sofosbuviru. Ve studiích chronické toxicity nebyly

pozorovány žádné nálezy na játrech nebo srdci při expozicích 9 násobně (u potkanů) a 27 násobně (u psů) vyšších než je klinická expozice.

Sofosbuvir nebyl *in vitro* ani *in vivo* genotoxický ve skupině testů, zahrnující testy bakteriální mutagenicity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na myších mikrojádrech.

Studie karcinogenity u myši a potkanů nenaznačují žádný karcinogenní potenciál sofosbuviru podávaného v dávkách do 600 mg/kg/den u myši a 750 mg/kg/den u potkanů. Expozice GS-331007 v těchto studiích byla až 30 násobně (u myši) a 15 násobně (u potkanů) vyšší než klinická expozice při dávce 400 mg sofosbuviru.

Sofosbuvir neměl při hodnocení u potkanů žádný vliv na životaschopnost embryí a plodů ani na fertilitu a ve studiích vývojové toxicity u potkanů a králíků neměl teratogenní účinky. Nebyly hlášeny nežádoucí účinky na chování, reprodukci ani na vývoj potomstva u potkanů. Ve studiích u králíků byly expozice sofosbuviru 9 násobně vyšší než očekávaná klinická expozice. Ve studiích u potkanů nemohla být expozice sofosbuviru stanovena, ale hranice expozice určené na základě hlavního metabolitu u člověka se pohybovaly od 8 do 28 násobku klinické expozice při dávce 400 mg sofosbuviru.

Deriváty sofosbuviru procházely placentou u březích potkanů a do mléka u kojících potkanů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mannitol (E421)

Mikrokrytalická celulóza (E460(i))

Sodná sůl kroskarmelosy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát (E470b)

#### Potah

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Mastek (E553b)

Žlutý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety přípravku Sovaldi se dodávají v lahvičkách z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahujících 28 potahovaných tablet, se silikagelem jako vysoušedlem a polyesterovým závitkem.

Dostupné jsou následující velikosti balení: krabičky obsahující 1 lahvičku s 28 potahovanými tabletami a krabičky obsahující 84 (3 lahvičky po 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. ledna 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ  
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

### • Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

### • Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### • Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem vyhodnocení rekurence hepatocelulárního karcinomu spojené s užíváním Sovaldi provede držitel rozhodnutí o registraci klinickou prospektivní studii bezpečnosti s využitím údajů získaných u kohorty dobře definované skupiny pacientů dle odsouhlaseného protokolu a předloží její výsledky. Závěrečná zpráva ze studie se předloží do:	2. čtvrtletí 2021



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sovaldi 400 mg potahované tablety  
sofosbuvirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet.  
84 (3 lahvičky po 28) potahovaných tablet.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/894/001 28 potahovaných tablet  
EU/1/13/894/002 84 (3 lahvičky po 28) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sovaldi [Pouze na vnějším obalu]

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC: {číslo}  
SN: {číslo}  
NN: {číslo}

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: Informace pro uživatele**

### **Sovaldi 400 mg potahované tablety** sofosbuvirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Sovaldi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sovaldi užívat
3. Jak se přípravek Sovaldi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sovaldi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Sovaldi a k čemu se používá**

Přípravek Sovaldi obsahuje léčivou látku sofosbuvir a podává se k léčbě infekce virem hepatitidy C u dospělých a dospívajících ve věku od 12 do 18 let.

Hepatitida C je infekce jater způsobená virem. Tento přípravek účinkuje tak, že snižuje množství viru hepatitidy C ve Vašem těle a časem odstraní virus z Vaší krve.

Přípravek Sovaldi se musí vždy užívat spolu s dalšími léky. Samostatně není účinný. Obvykle se užívá buď s:

- ribavirinem nebo,
- peginterferonem alfa a ribavirinem.

Je velmi důležité, abyste si také přečetl(a) příbalové informace léků, které budete užívat spolu s přípravkem Sovaldi. Máte-li další dotazy ohledně léků, které užíváte, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sovaldi užívat**

##### **Neužívejte přípravek Sovaldi**

- jestliže jste alergický(á) na sofosbuvir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).

**→ Jestliže se to na Vás vztahuje, ihned informujte svého lékaře.**

- **Pokud v současné době užíváte kterýkoli z následujících léků:**
  - **rifampicin a rifabutin** (antibiotika používaná k léčbě infekcí, včetně tuberkulózy),
  - **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum* – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese),
  - **karbamazepin, fenobarbital a fenytoin** (léky používané k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů).

### **Upozornění a opatření**

Přípravek Sovaldi se musí vždy užívat spolu s dalšími léky (viz bod 1 výše). Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- v současnosti užíváte nebo jste během posledních několik měsíců užíval(a) léčivo amiodaron k léčbě nepravidelného srdečního tepu (pokud jste tento léčivý přípravek užíval(a), váš lékař může zvážit alternativní léčbu),
- máte jiné problémy s játry než je hepatitida C, např. jestliže čekáte na transplantaci jater,
- jste nyní nebo jste v minulosti byl(a) infikován(a) virem hepatitidy B, protože Vás pak možná bude Váš lékař chtít pečlivěji sledovat,
- máte problémy s ledvinami. Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže máte závažné problémy s ledvinami nebo jestliže jste na dialýze ledvin, protože účinky přípravku Sovaldi u pacientů se závažnými problémy s ledvinami nebyly plně studovány.

**Informujte svého lékaře okamžitě**, jestli užíváte jakékoli léčivé přípravky z důvodu problémů se srdcem a během léčby se u vás objeví:

- dušnost nebo zhoršení dušnosti, kterou již máte,
- závratě,
- bušení srdce,
- mdloby.

### **Krevní testy**

Před léčbou, během léčby a po léčbě přípravkem Sovaldi Váš lékař provede krevní testy. Tyto testy se provádí, aby lékař mohl:

- rozhodnout, které jiné léky máte užívat spolu s přípravkem Sovaldi a jak dlouho,
- potvrdit, že léčba byla účinná a že virus hepatitidy C z Vašeho těla zmizel.

### **Děti a dospívající**

**Nepodávejte** tento přípravek dětem mladším než 12 let. Použití přípravku Sovaldi u dětí mladších než 12 let dosud nebylo studováno.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Sovaldi**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto upozornění se týká i rostlinných přípravků a léků vydávaných bez lékařského předpisu.

Warfarin a jiné podobné léky zvané antagonisté vitamínu K používané k ředění krve. Váš lékař Vám možná bude muset častěji provádět krevní testy, aby zkontroloval srážlivost krve.

Zejména neužívejte přípravek Sovaldi, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- oxkarbazepin (lék používaný k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů),
- modafinil (lék pro léčbu lidí s narkolepsií, který jim usnadní zůstat v bdělém stavu).

A to proto, že mohou snížit účinnost přípravku Sovaldi.

**Informujte svého lékaře**, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- amiodaron, užívaný k léčbě nepravidelného srdečního tepu.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Těhotenství a antikoncepce**

Během užívání přípravku Sovaldi spolu s ribavirinem je nutno zabránit otěhotnění. Ribavirin může být velmi škodlivý pro nenarozené dítě. Proto v případě, že existuje možnost otěhotnění, musíte Vy a Váš(Vaše) partner(ka) při sexuálních aktivitách učinit speciální preventivní opatření.

- Přípravek Sovaldi se obvykle užívá spolu s ribavirinem. Ribavirin může uškodit Vašemu nenarozenému dítěti. Je proto velmi důležité, abyste Vy (nebo Vaše partnerka) během této léčby **neotěhotněla**.
- **Během léčby a po ní** musíte Vy nebo Váš (Vaše) partner(ka) používat účinnou metodu antikoncepce. Je velmi důležité, abyste si velmi pečlivě přečetl(a) také bod „Těhotenství“ v příbalové informaci ribavirinu. Zeptejte se svého lékaře na účinnou metodu antikoncepce, která je pro Vás vhodná.
- Jestliže Vy nebo Vaše partnerka během léčby přípravkem Sovaldi nebo v následujících měsících otěhotníte, musíte **ihned kontaktovat svého lékaře**.

### **Kojení**

**Během léčby přípravkem Sovaldi nesmíte kojít.** Není známo, zda se sofosbuvir, léčivá látka přípravku Sovaldi, vylučuje do lidského mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Při užívání přípravku Sovaldi spolu s dalšími léky k léčbě infekce hepatitidou C hlásili pacienti únavu, závratě, rozmazané vidění a snížení pozornosti. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, neřid'te dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

## **3. Jak se přípravek Sovaldi užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Doporučená dávka**

Doporučená dávka přípravku je **jedna tableta denně** s jídlem. Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho máte užívat přípravek Sovaldi.

Tabletu spolkněte celou. Tablety nekousejte, nedr'te ani nedělte, protože jsou velmi hořké. Pokud máte problémy s polykáním tablet, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Přípravek Sovaldi se má vždy užívat v kombinaci s dalšími přípravky používanými k léčbě hepatitidy C.

Jestliže jste zvracel(a) **za méně než 2 hodiny** po užití přípravku Sovaldi, užíjte další tabletu. Jestliže jste zvracel(a) **za více než 2 hodiny** po jeho užití, užíjte další tabletu až v obvyklou dobu, na kterou máte užití následující tablety naplánováno.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Sovaldi, než jste měl(a)**

Jestliže omylem užijete větší dávku, než jste měl(a), ihned kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte si sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno popsat, jaké léky jste užil(a).

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sovaldi**

Je důležité nevynechat žádnou dávku tohoto přípravku.

Pokud vynecháte dávku:

- **a vzpomenete si do 18 hodin** od doby, kdy obvykle užíváte přípravek Sovaldi, musíte tabletu užít co nejdříve. Poté užíjte následující dávku v obvyklou dobu.



- **a vzpomenete si za 18 hodin nebo více** od doby, kdy obvykle užíváte přípravek Sovaldi, počkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku (neužívejte dvě dávky těsně za sebou).

#### **Nepřestávejte užívat přípravek Sovaldi**

**Nepřestávejte užívat tento přípravek**, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař. Je velmi důležité dokončit celý cyklus léčby, aby byla šance vyléčit infekci virem hepatitidy C co nejvyšší.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud užíváte přípravek Sovaldi v kombinaci s jinými léky určenými k léčbě hepatitidy C (včetně daklatasviru, simepreviru a ledipasviru) a amiodaron (lék používaný k léčbě srdečních potíží), může se u Vás vyskytnout jeden nebo více z níže uvedených nežádoucích účinků:

- pomalý nebo nepravidelný srdeční rytmus nebo potíže se srdečním rytmem,
- dušnost nebo zhoršení dušnosti, kterou již máte.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Při užívání přípravku Sovaldi spolu s ribavirinem nebo spolu s peginterferonem alfa a ribavirinem se u Vás mohou vyskytnout některé z níže uvedených nežádoucích účinků:

#### **Velmi časté nežádoucí účinky**

*(mohou se vyskytnout u více než u 1 z 10 pacientů)*

- horečka, zimnice, příznaky podobné chřipce,
- průjem, nucení ke zvracení (nevolnost), zvracení,
- poruchy spánku (nespavost),
- pocit únavy a podráždění,
- bolest hlavy,
- vyrážka, svědění kůže,
- ztráta chuti k jídlu,
- závratě,
- bolesti svalů, bolesti kloubů,
- dušnost, kašel.

*Krevní testy mohou také ukázat:*

- nízký počet červených krvinek (anémie), příznaky zahrnují pocit únavy, bolesti hlavy, dušnost při námaze,
- nízký počet bílých krvinek (neutropenie), příznaky zahrnují častější infekce než obvykle, včetně horečky a zimnice, nebo bolesti v krku či vředů v ústech,
- nízký počet krevních destiček,
- změny v játrech (což se projevuje zvýšeným množstvím látky označované jako bilirubin v krvi).

#### **Časté nežádoucí účinky**

*(mohou se vyskytnout nejvýše u 1 z 10 pacientů)*

- změny nálady, pocit deprese, pocity úzkosti a neklidu,
- rozmazané vidění,
- silné bolesti hlavy (migréna), ztráta paměti, ztráta koncentrace,
- pokles tělesné hmotnosti,
- dušnost při námaze,

- nepříjemný pocit v oblasti břicha, zácpa, sucho v ústech, poruchy trávení, kyselý reflux (zpětný tok kyselého obsahu žaludku do jícnu),
- ztráta a řídnutí vlasů,
- suchá kůže,
- bolesti zad, svalové křeče,
- bolest na hrudi, pocit slabosti,
- nachlazení (zánět nosohltanu).

→ Jestliže se u Vás kterýkoli z nežádoucích účinků projeví v závažné míře, informujte svého lékaře.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Sovaldi uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za {EXP}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek Sovaldi obsahuje**

- **Léčivou látkou je** sofosbuvirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg.

- **Dalšími složkami jsou**

*Jádro tablety:*

Mannitol, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

*Potah:*

Polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastek, žlutý oxid železitý.

#### **Jak přípravek Sovaldi vypadá a co obsahuje toto balení**

Potahované tablety jsou žluté tablety ve tvaru tobolky s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „7977“ na druhé straně.

Každá lahvička obsahuje silikagel vysoušedlo (vysoušecí látka), které musí být uchováváno v lahvičce, aby chránilo tablety. Silikagelové vysoušedlo je v samostatném sáčku nebo nádobce a nesmí se polykat.

Dostupné jsou následující velikosti balení: krabičky obsahující 1 lahvičku s 28 potahovanými tabletami a krabičky obsahující 84 (3 lahvičky po 28) potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Velká Británie

**Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Malta**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 353 214 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 Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 262 8702

**România**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.