

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Sovaldi 400 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltá, filmom obalená tableta kapsulovitého tvaru s rozmermi 20 mm x 9 mm má na jednej strane vtlačené označenie „GSI“ a na druhej strane „7977“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Sovaldi je indikovaný v kombinácii s inými liekmi na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) dospelým a dospievajúcim vo veku 12 až < 18 rokov (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Pre informácie o aktivite špecifickej pre genotypy vírusu hepatitídy C (HCV), pozri časti 4.4 a 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu so Sovaldi má začať a monitorovať lekár so skúsenosťami s liečením pacientov s CHC.

#### Dávkovanie

##### Dospelí

Odporúčaná dávka je jedna 400 mg tableta užívaná perorálne, jedenkrát denne, s jedlom (pozri časť 5.2).

Sovaldi sa má používať v kombinácii s inými liekmi. Monoterapia so Sovaldi sa neodporúča (pozri časť 5.1). Pozri tiež súhrn charakteristických vlastností liekov, ktoré sa používajú v kombinácii so Sovaldi. Odporúčaný(é) súbežne podávaný(é) liek(y) a trvanie kombinovanej liečby so Sovaldi sú uvedené v tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Odporúčaný(é) súbežne podávaný(é) liek(y) a trvanie kombinovanej liečby dospelých liečených Sovaldi**

Populácia pacientov*	Liečba	Trvanie liečby
Pacienti s CHC genotypu 1, 4, 5 alebo 6	Sovaldi + ribavirín + peginterferón alfa	12 týždňov <sup>a, b</sup>
	Sovaldi + ribavirín  Iba na použitie u pacientov nespôsobilých na liečbu alebo neznášajúcich liečbu peginterferónom alfa (pozri časť 4.4).	24 týždňov
Pacienti s CHC genotypu 2	Sovaldi + ribavirín	12 týždňov <sup>b</sup>
Pacienti s CHC genotypu 3	Sovaldi + ribavirín + peginterferón alfa	12 týždňov <sup>b</sup>
	Sovaldi + ribavirín	24 týždňov
Pacienti s CHC čakajúci na transplantáciu pečene	Sovaldi + ribavirín	do doby transplantácie pečene <sup>c</sup>

\* Zahŕňa pacientov súbežne infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

*a. Pre predtým liečených pacientov s infekciou HCV genotypu 1 nie sú k dispozícii žiadne údaje o kombinácii Sovaldi, ribavirínu a peginterferónu alfa (pozri časť 4.4).*

*b. Má sa zväziť možnosť predĺženia liečby na viac ako 12 týždňov a až do 24 týždňov, a to najmä pre podskupiny s jedným alebo viacerými faktormi historicky spojenými s nižšími mierami odpovede na liečby na báze interferónu (napr. pokročilá fibróza/cirhóza, vysoké východiskové vírusové koncentrácie, černošská rasa, genotyp IL28B iný ako CC, predchádzajúca chýbajúca odpoveď na liečbu peginterferónom alfa a ribavirínom).*

*c. Pozri časť Osobitné skupiny pacientov – Pacienti čakajúci na transplantáciu pečene, nižšie.*

Pri použití v kombinácii so Sovaldi, sa dávka ribavirínu zakladá na telesnej hmotnosti (< 75 kg = 1 000 mg a ≥ 75 kg = 1 200 mg) a podáva sa perorálne, v dvoch rozdelených dávkach, s jedlom.

Ohľadom súbežného podávania s inými priamo účinkujúcimi antivirotikami proti HCV, pozri časť 4.4.

#### *Úprava dávky u dospelých*

Zníženie dávky Sovaldi sa neodporúča.

Ak sa sofosbuvir používa v kombinácii s peginterferónom alfa a ak sa u pacienta vyskytne závažný nežiaduci účinok potenciálne súvisiaci s týmto liekom, má sa znížiť dávka alebo sa má prerušiť liečba peginterferónom alfa. Ďalšie informácie o tom, ako znížiť dávku a/alebo ako ukončiť liečbu peginterferónom alfa nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre peginterferón alfa.

Ak sa u pacienta vyskytne závažný nežiaduci účinok potenciálne súvisiaci s ribavirínom, má sa podľa potreby upraviť jeho dávka alebo sa má prerušiť liečba ribavirínom, až do ustúpenia nežiaduceho účinku alebo zmiernenia jeho závažnosti. Tabuľka 2 obsahuje pokyny na úpravu dávky a na prerušenie liečby na základe koncentrácie hemoglobínu a stavu srdcovej činnosti pacienta.

**Tabuľka 2: Pokyny na úpravu dávky ribavirínu pri súbežnom podávaní so Sovaldi u dospelých**

Laboratórne výsledky	Dávka ribavirínu sa má znížiť na 600 mg/deň, ak:	Liečba ribavirínom sa má prerušiť ak:
Hodnoty hemoglobínu u pacientov bez ochorenia srdca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hodnoty hemoglobínu u pacientov s anamnézou stabilného ochorenia srdca	Pokles koncentrácie hemoglobínu o $\geq 2$ g/dl počas ktoréhokoľvek 4-týždňového obdobia liečby	< 12 g/dl napriek 4-týždňovému podávaniu zníženej dávky

Po vysadení ribavirínu z dôvodu laboratórnej anomálie alebo akéhokoľvek klinického prejavu je možné skúsiť obnoviť podávanie ribavirínu v dávke 600 mg denne a ďalej zvýšiť dávku na 800 mg denne. Neodporúča sa však zvýšiť dávku ribavirínu na pôvodnú dávku (1 000 mg až 1 200 mg denne).

#### *Pediatrická populácia*

U dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov je odporúčaná dávka Sovaldi jedna tableta jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2).

Sovaldi sa má používať v kombinácii s inými liekmi. Monoterapia liekom Sovaldi sa neodporúča. Odporúčaný režim liečby a trvanie pre kombinovanú liečbu Sovaldi sú uvedené v tabuľke 3 a tabuľke 4.

**Tabuľka 3: Odporúčaný režim a trvanie liečby u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov liečených Sovaldi**

Populácia pacientov*	Liečba a trvanie
Pacienti s genotypom 2 CHC	Sovaldi + ribavirín <sup>a</sup> počas 12 týždňov <sup>b</sup>
Pacienti s genotypom 3 CHC	Sovaldi + ribavirín <sup>a</sup> počas 24 týždňov

\* Zahŕňa pacientov súbežne infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)

*a. Odporúčania týkajúce sa dávkovania ribavirínu na základe hmotnosti nájdete v tabuľke 4.*

*b. Má sa zväziť možnosť predĺženia liečby na viac ako 12 týždňov a až do 24 týždňov, a to najmä pre podskupiny s jedným alebo viacerými faktormi historicky spojenými s nižšími mierami odpovede na liečby na báze interferónu (napr. pokročilá fibróza/cirhóza, vysoké východiskové vírusové koncentrácie, černošská rasa, genotyp IL28B iný ako CC, predchádzajúca chýbajúca odpoveď na liečbu peginterferónom alfa a ribavirínom).*

**Tabuľka 4: Odporúčané dávkovanie ribavirínu v kombinovanej liečbe s liekom Sovaldi u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov**

Telesná hmotnosť v kg (lb)	Denná dávka RBV*
< 47 (<103)	15 mg/kg/deň
47 – 49 (103-108)	600 mg/deň
50 – 65 (110-143)	800 mg/deň
66 – 80 (145-176)	1 000 mg/deň
> 81 (178)	1 200 mg/deň

\* Denná dávka ribavirínu je založená na telesnej hmotnosti a podáva sa perorálne v dvoch rozdelených dávkach s jedlom.

#### *Úprava dávky v pediatrickej populácii*

Zníženie dávky Sovaldi sa neodporúča.

Ak sa u pacienta vyskytne závažný nežiaduci účinok potenciálne súvisiaci s ribavirínom, má sa podľa potreby upraviť jeho dávka alebo sa má prerušiť liečba ribavirínom až do ustúpenia nežiaduceho účinku alebo zmiernenia jeho závažnosti. Pokyny o úprave dávkovania alebo prerušení liečby si pozrite v informáciách o predpisovaní ribavirínu.

### *Ukončenie liečby u dospelých a dospelievajúcich*

Ak sa natrvalo ukončí podávanie ostatných liekov používaných v kombinácii so Sovaldi, treba ukončiť aj podávanie Sovaldi (pozri časť 4.4).

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Poškodenie obličiek*

U pacientov s miernym alebo stredným poškodením obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky Sovaldi. Bezpečnosť a vhodná dávka Sovaldi neboli stanovené u pacientov so závažným poškodením obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu (*End Stage Renal Disease*, ESRD) vyžadujúcim hemodialýzu (pozri časť 5.2).

#### *Poškodenie pečene*

U pacientov s miernym, stredným alebo závažným poškodením pečene (Child-Pugh-Turcotte [CPT] triedy A, B alebo C) nie je potrebná žiadna úprava dávky Sovaldi (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť Sovaldi nebola stanovená u pacientov s dekompenzovanou cirhózou.

#### *Pacienti čakajúci na transplantáciu pečene*

Trvanie podávania Sovaldi u pacientov čakajúcich na transplantáciu pečene sa má riadiť vyhodnotením potenciálnych prínosov a rizík pre individuálneho pacienta (pozri časť 5.1).

#### *Pacienti s transplantovanou pečeňou*

U pacientov s transplantovanou pečeňou sa odporúča podávať Sovaldi v kombinácii s ribavirínom počas 24 týždňov. Odporúča sa začiatková dávka 400 mg ribavirínu podávaná perorálne v dvoch rozdelených dávkach s jedlom. Ak je začiatková dávka ribavirínu dobre znášaná, dávku možno titrovať až na maximálne 1 000 – 1 200 mg denne (1 000 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou < 75 kg a 1 200 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 75 kg). Ak nie je dobre znášaná začiatková dávka ribavirínu, má sa znížiť v súlade s klinickou indikáciou na základe hladín hemoglobínu (pozri časť 5.1).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Sovaldi u detí a dospelievajúcich vo veku < 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje pre deti vo veku < 12 rokov.

### Spôsob podávania

Filmom obalená tableta je určená na perorálne použitie. Pacientov treba poučiť, aby prehltili tabletu celú. Filmom obalená tableta sa nemá rozhrýzť ani rozdrviť z dôvodu horkej chuti liečiva. Tableta sa má užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

Pacientov treba poučiť, že ak do 2 hodín od podania lieku dôjde k vracaniu, má sa užiť ďalšia tableta. Ak dôjde k vracaniu viac než 2 hodiny po podaní lieku, nie je potrebná žiadna ďalšia dávka. Tieto odporúčania sa zakladajú na kinetike absorpcie sofosbuviru a GS-331007, ktorá naznačuje, že väčšina dávky sa absorbuje do 2 hodín po podaní.

Ak sa dávka zabudne užiť a zistí sa to do 18 hodín od zvyčajného času podávania, treba pacientov poučiť, aby užíli tabletu čo najskôr a potom užíli nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Ak uplynulo viac ako 18 hodín, treba pacientov poučiť, aby počkali a užíli nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Pacientov treba poučiť, aby neužívali dvojnásobnú dávku.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### Použitie so silnými induktormi P-gp

Lieky, ktoré sú silnými induktormi P-glykoproteínu (P-gp) v črevách (rifampicín, rifabutín, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*], karbamazepín, fenobarbital a fenytoín). Súbežné podávanie bude výrazne znižovať plazmatickú koncentráciu sofosbuviru a môže spôsobiť stratu účinnosti Sovaldi (pozri časť 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Všeobecné informácie

Sovaldi sa neodporúča podávať ako monoterapiu a má sa predpisovať v kombinácii s inými liekmi na liečbu infekcie hepatitídou C. Ak sa natrvalo ukončí podávanie ostatných liekov používaných v kombinácii so Sovaldi, treba ukončiť aj podávanie Sovaldi (pozri časť 4.2). Pred začatím liečby so Sovaldi si pozrite súhrn charakteristických vlastností lieku pre súbežne predpísané lieky.

##### Závažná bradykardia a srdcová blokáda

Ak sa sofosbuvir používa v kombinácii s inými antivírusovými liekmi s priamym účinkom (DAA – direct-acting antiviral, vrátane daklatasviru, simepreviru a ledipasviru) a pri súbežnom použití amiodarónu s inými liekmi, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu, alebo bez nich, pozorujú sa prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády. Mechanizmus nie je stanovený.

Súbežné použitie amiodarónu bolo obmedzené klinickým vývojom sofosbuviru a liekov DAA. Prípady sú potenciálne život ohrozujúce a amiodarón sa má preto používať u pacientov užívajúcich Sovaldi a iný liek DAA, len keď iná alternatívna antiarytmická liečba nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná. Pacienti užívajúci tiež beta-blokátory, alebo pacienti so základnými srdcovými komorbiditami a/alebo pokročilým ochorením pečene, môžu byť pri súbežnom použití amiodarónu vystavení zvýšenému riziku symptomatickej bradykardie.

Ak by sa súbežné použitie amiodarónu považovalo za nevyhnutné, odporúča sa pri začatí liečby liekom Sovaldi a iným liekom DAA pacientov pozorne sledovať. Pacienti, u ktorých bolo identifikované vysoké riziko bradyarytmie, musia byť nepretržite sledovaní počas 48 hodín vo vhodných klinických podmienkach.

Vzhľadom na dlhý polčas amiodarónu je tiež potrebné príslušné sledovanie v prípade pacientov, ktorí v posledných mesiacoch prestali užívať amiodarón a ktorí majú začať užívať Sovaldi v kombinácii s iným DAA.

Všetci pacienti užívajúci Sovaldi a iný liek DAA v kombinácii s amiodarónom a inými liekmi, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu alebo bez nich, musia byť tiež upozornení na príznaky bradykardie a srdcovej blokády a musia byť informovaní, že ak by sa u nich tieto symptómy vyskytli, treba ihneď vyhľadať lekársku pomoc.

##### Predtým liečení pacienti s infekciou HCV genotypu 1, 4, 5 a 6

Sovaldi sa neskúmal v štúdií fázy 3 u predtým liečených pacientov s infekciou HCV genotypu 1, 4, 5 a 6. Preto optimálne trvanie liečby u tejto populácie nebolo stanovené (pozri tiež časti 4.2 a 5.1).

Má sa zväžiť liečba týchto pacientov a možnosť predĺženia liečby sofosbuvírom, peginterferónom alfa a ribavirínom na viac ako 12 týždňov a až do 24 týždňov, a to najmä pre podskupiny s jedným alebo viacerými faktormi historicky spojenými s nižšími mierami odpovede na liečby na báze interferónu (pokročilá fibróza/cirhóza, vysoké východiskové vírusové koncentrácie, černošská rasa, genotyp IL28B iný ako CC).

##### Liečba pacientov s infekciou HCV genotypu 5 alebo 6

Klinické údaje podporujúce používanie Sovaldi u pacientov s infekciou HCV genotypu 5 a 6 sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1).

### Bezinterferónová liečba infekcie HCV genotypu 1, 4, 5 a 6

Bezinterferónové režimy liečby so Sovaldi sa u pacientov s infekciou HCV genotypu 1, 4, 5 a 6 v štúdiách fázy 3 neskúmali (pozri časť 5.1). Optimálny režim liečby a trvanie liečby neboli stanovené. Takéto režimy liečby sa majú používať iba u pacientov, ktorí neznášajú interferón alebo sú nespôsobilí na liečbu interferónom a súrne liečbu potrebujú.

### Súbežné podávanie s inými priamo účinkujúcimi antivirotikami proti HCV

Sovaldi sa má podávať súbežne s inými priamo účinkujúcimi antivirotikami, iba ak sa na základe dostupných údajov prínos považuje za prevažujúci riziká. Nie sú k dispozícii žiadne údaje podporujúce súbežné podávanie Sovaldi s telaprevirom alebo boceprevirom. Takéto súbežné podávanie sa neodporúča (pozri tiež časť 4.5).

### Gravidita a súbežné používanie lieku s ribavirínom

Ak sa Sovaldi používa v kombinácii s ribavirínom alebo s peginterferónom alfa/ribavirínom, musia ženy vo fertilnom veku alebo ich partneri mužského pohlavia počas liečby a po určitú dobu po ukončení liečby používať účinnú formu antikoncepcie v súlade s odporúčaním v súhrne charakteristických vlastností lieku pre ribavirín. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

### Použitie so stredne silnými induktormi P-glykoproteínu (P-gp)

Lieky, ktoré sú stredne silnými induktormi P-gp v črevách (napríklad oxkarbazepín a modafinil), môžu znížiť plazmatickú koncentráciu sofosbuviru a tým viesť k zníženému terapeutickému účinku Sovaldi. Súbežné podávanie takýchto liekov so Sovaldi sa neodporúča (pozri časť 4.5).

### Poškodenie obličiek

Bezpečnosť Sovaldi nebola vyhodnotená u pacientov so závažným poškodením obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo s ESRD vyžadujúcim hemodialýzu. Navyše nebola stanovená vhodná dávka. Ak sa Sovaldi používa v kombinácii s ribavirínom alebo s peginterferónom alfa/ribavirínom, pozrite si ohľadne pacientov s CrCl < 50 ml/min aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín (pozri tiež časť 5.2).

### Súbežná infekcia HCV/HBV (vírus hepatitídy B)

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiacimi antivírusovými látkami boli hlásené prípady reaktivácie vírusu hepatitídy typu B (HBV), z ktorých niektoré mali fatálne následky. Pred začiatkom liečby sa má u všetkých pacientov vykonať skríning HBV. Pacienti so súbežne prebiehajúcou infekciou HBV/HCV majú zvýšené riziko reaktivácie HBV, a preto majú byť monitorovaní a ich liečba má byť vedená v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami.

### Pediatrická populácia

Sovaldi sa neodporúča používať u pediatrických pacientov vo veku < 12 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť lieku neboli v tejto populácii stanovené.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Sofosbuvir je nukleotidový prekursor. Po perorálnom podaní Sovaldi sa sofosbuvir rýchlo absorbuje a podlieha rozsiahlemu prvoprechodovému pečenoému a črevnému metabolizmu. Vnútro bunkové hydrolytické štiepenie prekursora katalyzované prostredníctvom enzýmov vrátane karboxylesterázy 1 a kroky sekvenčnej fosforylácie katalyzované prostredníctvom nukleotidových kináz majú za následok tvorbu farmakologicky aktívneho trifosfátu uridínového nukleozidového analógu. Neaktívny metabolit GS-331007 prevládajúci v obeh, ktorý tvorí viac než 90 % systémovej expozície liekovému materiálu, sa tvorí dráhami sekvenčnými a paralelnými k tvorbe aktívneho metabolitu. Východiskový sofosbuvir tvorí približne 4 % systémovej expozície liekovému materiálu (pozri časť 5.2). V klinických farmakologických štúdiách sa sofosbuvir aj GS-331007 sledovali za účelom farmakokinetických analýz.

Sofosbuvir je substrátom liekového transportéra P-gp a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), zatiaľ čo GS-331007 nie je substrátom týchto proteínov.

Lieky, ktoré sú silnými induktormi P-gp v črevách (rifampicín, rifabutín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín), môžu výrazne znížiť plazmatickú koncentráciu sofosbuviru a tým viesť k zníženému terapeutickému účinku Sovaldi, a preto sú kontraindikované so Sovaldi (pozri časť 4.3). Lieky, ktoré sú stredne silnými induktormi P-gp v črevách (napríklad oxkarbazepín a modafinil), môžu znížiť plazmatickú koncentráciu sofosbuviru a tým viesť k zníženiu terapeutického účinku Sovaldi. Súbežné podávanie Sovaldi s takýmito liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie Sovaldi s liekmi, ktoré inhibujú P-gp a/alebo BCRP, môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu sofosbuviru bez zvýšenia plazmatickej koncentrácie GS-331007, takže Sovaldi sa môže podávať súbežne s inhibítormi P-gp a/alebo BCRP. Sofosbuvir a GS-331007 nie sú inhibítormi P-gp a BCRP, a preto sa neočakáva zvýšenie expozície liekov, ktoré sú substrátmi týchto transportérov.

Dráha vnútrobunkovej metabolickej aktivácie sofosbuviru je sprostredkovaná dráhou s účasťou všeobecne nízkoafinitnej a vysokokapacitnej hydrolázy a dráhou nukleotidovej fosforylácie, u ktorých nie je pravdepodobné, že by boli ovplyvnené súbežne podávanými liekmi (pozri časť 5.2).

#### Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

Keďže funkcia pečene sa počas liečby liekom Sovaldi môže zmeniť, odporúča sa pozorné sledovanie hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, international normalised ratio).

#### Iné interakcie

Informácie o liekových interakciách Sovaldi s potenciálne súbežne podávanými liekmi sú zhrnuté v tabuľke 5 nižšie (pričom 90 % interval spoľahlivosti (IS) pomeru priemerných hodnôt zistených geometrickou metódou najmenších štvorcov (GLSM) bol v rámci „↔“, presahoval „↑“ alebo nedosahoval „↓“ vopred stanovené hranice ekvivalencie). Táto tabuľka nezahŕňa všetky interakcie.

**Tabuľka 5: Interakcie medzi Sovaldi a inými liekmi**

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Sovaldi
<b>ANALEPTIKÁ</b>		
modafinil	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007	Pri súbežnom podávaní Sovaldi s modafinilom sa očakáva zníženie koncentrácie sofosbuviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Sovaldi. Súbežné podávanie sa neodporúča.
<b>ANTIARYTMIKÁ</b>		
amiodarón	Interakcia sa neskúmala.	Používajte len v prípade, ak k dispozícii nie je žiadna iná alternatíva. Ak sa tento liek podáva spolu s liekom Sovaldi a iným liekom DAA, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta (pozri časti 4.4 a 4.8).
<b>ANTIKOAGULANCIÁ</b>		
Antagonisty vitamínu K	Interakcia sa neskúmala.	V prípade všetkých antagonistov vitamínu K sa odporúča pozorné sledovanie INR. Dôvodom sú zmeny vo funkcii pečene počas liečby liekom Sovaldi.
<b>ANTIKNVULZÍVA</b>		
karbamazepín fenobarbital fenytoín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi je kontraindikovaný s karbamazepínom, fenobarbitalom a fenytoínom, silnými črevnými induktormi P-gp (pozri časť 4.3).
oxkarbazepín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007	Pri súbežnom podávaní Sovaldi s oxkarbazepínom sa očakáva zníženie koncentrácie sofosbuviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Sovaldi. Súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).



Liek podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Sovaldi
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LIEKY</b>		
rifampicín <sup>f</sup> (600 mg jednorazová 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)	Sovaldi je kontraindikovaný s rifampicínom, silným črevným induktorom P-gp (pozri časť 4.3).
rifabutín rifapentín	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi je kontraindikovaný s rifabutínom, silným črevným induktorom P-gp (pozri časť 4.3).  Pri súbežnom podávaní Sovaldi s rifapentínom sa očakáva zníženie koncentrácie sofosbuviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Sovaldi. Súbežné podávanie sa neodporúča.
<b>RASTLINNÉ DOPLNKY</b>		
ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi je kontraindikovaný s ľubovníkom bodkovaným, silným črevným induktorom P-gp (pozri časť 4.3).
<b>HCV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORE HCV PROTEÁZY</b>		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV alebo BOC)	Nie sú k dispozícii žiadne údaje o liekových interakciách týkajúce sa súbežného podávania Sovaldi s boceprevirom alebo telaprevirom.
<b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ</b>		
metadón <sup>f</sup> (udržiavacia liečba metadónom [30 až 130 mg/denne])	<i>R-metadón</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)  <i>S-metadón</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)  <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)  <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)	Pri súbežnom používaní sofosbuviru a metadónu nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru ani metadónu.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Sovaldi
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
cyklosporín <sup>c</sup> (600 mg jednorazová dávka)	<p><i>cyklosporín</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>	Pri súbežnom používaní sofosbuviru a cyklosporínu nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru ani cyklosporínu.
takrolimus <sup>c</sup> (5 mg jednorazová 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>	Pri súbežnom používaní sofosbuviru a takrolimusu nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru ani takrolimusu.
<b>HIV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY</b>		
efavirenz <sup>f</sup> (600 mg jedenkrát denne) <sup>d</sup>	<p><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)</p> <p><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)</p> <p><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)</p>	Pri súbežnom používaní sofosbuviru a efavirenu nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru ani efavirenu.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Sovaldi
emtricitabín <sup>f</sup> (200 mg jedenkrát denne) <sup>d</sup>	<p><i>emtricitabín</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)</p> <p><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)</p> <p><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)</p>	Pri súbežnom používaní sofosbuviru a emtricitabínu nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru ani emtricitabínu.
tenofovir-dizoproxilfumarát <sup>f</sup> (300 mg jedenkrát denne) <sup>d</sup>	<p><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)</p> <p><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)</p> <p><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)</p>	Pri súbežnom používaní sofosbuviru a tenofovir-dizoproxilfumarátu nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru ani tenofovir-dizoproxilfumarátu.
rilpivirín <sup>f</sup> (25 mg jedenkrát denne)	<p><i>rilpivirín</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)</p> <p><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)</p> <p><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)</p>	Pri súbežnom používaní sofosbuviru a rilpivirínu nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru ani rilpivirínu.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania so Sovaldi
<b>HIV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORE HIV PROTEÁZY</b>		
darunavir posilnený ritonavirom <sup>f</sup> (800/100 mg jedenkrát denne)	<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>	Pri súbežnom používaní sofosbuviru a darunaviru (posilneného ritonavirom) nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru ani darunaviru.
<b>HIV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORE INTEGRÁZY</b>		
raltegravir <sup>f</sup> (400 mg dvakrát denne)	<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>	Pri súbežnom používaní sofosbuviru a raltegraviru nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru ani raltegraviru.
<b>PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA</b>		
norgestimát/etinylestradiol	<p><i>norgestromín</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>etinylestradiol</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>	Pri súbežnom používaní sofosbuviru a norgestimátu/etinylestradiolu nie je potrebná žiadna úprava dávky norgestimátu/etinylestradiolu.

NA = nie je k dispozícii/neaplikovateľné

a. Pomer priemerných hodnôt (90 % IS) farmakokinetických vlastností súbežne podávaného lieku so sofosbuvikom a bez neho a pomer priemerných hodnôt farmakokinetických vlastností sofosbuviru a GS-331007 so súbežne podávaným liekom a bez neho. Žiadny účinok = 1,00.

b. Všetky interakčné štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov.

c. Porovnanie na základe historického komparátora.

d. Podávané ako Atripla.

e. Hranica bioekvivalencie 80 % – 125 %.

f. Hranica ekvivalencie 70 % – 143 %.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Keď sa Sovaldi používa v kombinácii s ribavirínom alebo s peginterferónom alfa/ribavirínom, treba postupovať veľmi opatrne, aby sa zabránilo gravidite u pacientok a partneriek pacientov mužského pohlavia. U všetkých druhov zvierat vystavených ribavirínu boli preukázané významné teratogénne účinky a/alebo účinky spôsobujúce embryonálne úmrtie (pozri časť 4.4). Ženy vo fertilnom veku alebo ich partneri mužského pohlavia musia počas liečby a po určitú dobu po skončení liečby používať účinnú formu antikoncepcie v súlade s odporúčaním v súhrne charakteristických vlastností lieku pre ribavirín. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití sofosbuviru u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. U potkanov a králikov sa nepozorovali žiadne účinky na vývoj plodu pri najvyšších testovaných dávkach. Nebolo však možné úplne odhadnúť hranice expozícií dosiahnuté pre sofosbuvir u potkanov v porovnaní s expozíciami u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Sovaldi počas gravidity.

Ak sa však ribavirín podáva súbežne so sofosbuvírom, platia kontraindikácie týkajúce sa používania ribavirínu počas gravidity (pozri tiež súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa sofosbuvir a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri časť 5.3).

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Preto sa Sovaldi nemá používať počas laktácie.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku Sovaldi na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sovaldi má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné informovať, že počas liečby sofosbuvírom v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom boli hlásené únava, poruchy pozornosti, závrat a rozmazané videnie (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu u dospelých

Počas liečby sofosbuvírom v kombinácii s ribavirínom alebo s peginterferónom alfa a ribavirínom boli najčastejšie hlásené nežiaduce účinky lieku v súlade s očakávaným bezpečnostným profilom liečby ribavirínom a peginterferónom alfa, bez zvýšenia frekvencie alebo závažnosti očakávaných nežiaducich účinkov lieku.

Vyhodnotenie nežiaducich účinkov je založené na súhrnných údajoch z piatich klinických štúdií fázy 3 (kontrolovaných aj nekontrolovaných).

Podiel pacientov, ktorí natrvalo ukončili liečbu z dôvodu nežiaducich účinkov, bol 1,4 % v prípade pacientov dostávajúcich placebo, 0,5 % v prípade pacientov dostávajúcich sofosbuvir a ribavirín po dobu 12 týždňov, 0 % v prípade pacientov dostávajúcich sofosbuvir a ribavirín po dobu 16 týždňov, 11,1 % v prípade pacientov dostávajúcich peginterferón alfa a ribavirín po dobu 24 týždňov a 2,4 % v prípade pacientov dostávajúcich sofosbuvir, peginterferón alfa a ribavirín po dobu 12 týždňov.

#### Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Sovaldi sa skúmal hlavne v kombinácii s ribavirínom, s peginterferónom alfa alebo bez neho. V tomto kontexte neboli identifikované žiadne nežiaduce účinky špecifické pre sofosbuvir. Najčastejšími nežiaducimi účinkami vyskytujúcimi sa u pacientov dostávajúcich sofosbuvir a ribavirín alebo sofosbuvir, ribavirín a peginterferón alfa boli únava, bolesť hlavy, nevoľnosť a nespavosť.

Nasledujúce nežiaduce účinky lieku boli identifikované pri liečbe sofosbuvírom v kombinácii s ribavirínom alebo v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom (tabuľka 6). Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa tried telesných orgánových systémov a frekvencií. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) alebo veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabuľka 6: Nežiaduce účinky lieku identifikované pri liečbe sofosbuvírom v kombinácii s ribavirínom alebo s peginterferónom alfa a ribavirínom**

Frekvencia	SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<i>Infekcie a nákazy:</i>		
Časté	nazofaryngitída	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>		
Veľmi časté	znížená hladina hemoglobínu	anémia, neutropénia, znížený počet lymfocytov, znížený počet trombocytov
Časté	anémia	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>		
Veľmi časté		znížená chuť do jedla
Časté		pokles telesnej hmotnosti
<i>Psychické poruchy:</i>		
Veľmi časté	nespavosť	nespavosť
Časté	depresia	depresia, úzkosť, agitácia
<i>Poruchy nervového systému:</i>		
Veľmi časté	bolesť hlavy	závrat, bolesť hlavy
Časté	poruchy pozornosti	migréna, zhoršenie pamäte, poruchy pozornosti
<i>Poruchy oka:</i>		
Časté		rozmazané videnie
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>		
Veľmi časté		dyspnoe, kašeľ
Časté	dyspnoe, dyspnoe pri námahe, kašeľ	dyspnoe pri námahe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>		
Veľmi časté	nevoľnosť	hnačka, nevoľnosť, vracanie
Časté	neprijemný pocit v bruchu, zápcha, dyspepsia	zápcha, sucho v ústach, gastroezofagálny reflux
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>		
Veľmi časté	zvýšená hladina bilirubínu v krvi	zvýšená hladina bilirubínu v krvi
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>		
Veľmi časté		vyrážky, pruritus
Časté	alopécia, suchá koža, pruritus	alopécia, suchá koža
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>		
Veľmi časté		artralgia, myalgia
Časté	artralgia, bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia	bolesť chrbta, svalové kŕče
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>		
Veľmi časté	únava, podráždenosť	triaška, únava, príznaky podobné chrípke, podráždenosť, bolesť, pyrexia
Časté	pyrexia, asténia	bolesť v hrudi, asténia

a. SOF = sofosbuvir, b. RBV = ribavirín, c. PEG = peginterferón alfa.

### Iné osobitné skupiny pacientov

#### *Súbežná infekcia HIV/HCV*

Bezpečnostný profil sofosbuviru a ribavirínu u dospelých pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV bol podobný tomu, ktorý sa pozoroval u pacientov infikovaných iba HCV, liečených sofosbuvírom a ribavirínom v klinických štúdiách fázy 3 (pozri časť 5.1).

#### *Pacienti čakajúci na transplantáciu pečene*

Bezpečnostný profil sofosbuviru a ribavirínu u dospelých pacientov pred transplantáciou pečene infikovaných HCV bol podobný tomu, ktorý sa pozoroval u pacientov liečených sofosbuvírom a ribavirínom v klinických štúdiách fázy 3 (pozri časť 5.1).

#### *Pacienti s transplantovanou pečeňou*

Bezpečnostný profil sofosbuviru a ribavirínu u dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou s chronickou hepatítidou C bol podobný tomu, ktorý sa pozoroval u pacientov liečených sofosbuvírom a ribavirínom v klinických štúdiách fázy 3 (pozri časť 5.1). V štúdií 0126 boli počas liečby veľmi časté poklesy hemoglobínu, pričom u 32,5 % (13/40 pacientov) došlo k poklesu hemoglobínu na < 10 g/dl, u 1 z nich bol pokles až na < 8,5 g/dl. Osem pacientov (20 %) dostalo epoetín a/alebo nejaký krvný derivát. U 5 pacientov (12,5 %) sa z dôvodu nežiaducich udalostí ukončilo, upravilo alebo prerušilo podávanie skúšaných liekov.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Sovaldi u dospievajúcich vo veku od 12 do < 18 rokov sú založené na údajoch od 50 pacientov, ktorí boli liečení Sovaldi a ribavirínom počas 12 týždňov (pacienti s genotypom 2) a počas 24 týždňov (pacienti s genotypom 3) v otvorenom klinickom skúšaní fázy 2. Pozorované nežiaduce účinky boli v súlade s účinkami pozorovanými v klinických štúdiách so Sovaldi plus ribavirínom u dospelých (pozri tabuľku 6).

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Srdcové arytmie*

Keď sa sofosbuvir používa v kombinácii s iným liekom DAA (vrátane daklatasviru, simepreviru a ledipasviru) a pri súbežnom použití amiodarónu a/alebo iných liekov, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu, pozorovali sa prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády (pozri časti 4.4 a 4.5).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Najvyššou zdokumentovanou dávkou sofosbuviru bola jedna 1 200 mg supraterapeutická dávka sofosbuviru podaná 59 zdravým osobám. V tejto štúdií sa nepozorovali žiadne neobvyklé účinky pri tejto úrovni dávok a nežiaduce účinky sa vyskytovali v podobnej frekvencii a závažnosti, aké boli hlásené v liečebných skupinách s placebom a sofosbuvírom 400 mg. Účinky vyšších dávok nie sú známe.

Pri predávkovaní so Sovaldi nie je k dispozícii žiadna špecifická protilátka. Ak dôjde k predávkovaniu, musia sa u pacienta sledovať príznaky toxicity. Liečba predávkovania so Sovaldi zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania životných funkcií, ako aj pozorovanie klinického stavu pacienta. Hemodialýza môže efektívne odstrániť (podiel vylúčovania 53 %) metabolit prevládajúci v obehu GS-331007. 4-hodinová hemodialýza odstránila 18 % z podanej dávky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: priamo účinkujúce antivirotikum, ATC kód: J05AX15

#### Mechanizmus účinku

Sofosbuvir je inhibítor RNA polymerázy NS5B vírusu HCV všetkých genotypov závislej od RNA, ktorá je nevyhnutná na vírusovú replikáciu. Sofosbuvir je nukleotidový prekursor, ktorý prechádza vnútrobunkovým metabolizmom, pričom sa tvorí farmakologicky aktívny trifosfát uridínového analógu (GS-461203), ktorý môže byť inkorporovaný do HCV RNA prostredníctvom polymerázy NS5B a spôsobuje termináciu reťazca. V biochemickej analýze inhiboval GS-461203 aktivitu rekombinantnej polymerázy NS5B u HCV genotypu 1b, 2a, 3a a 4a s hodnotami 50 % inhibičnej koncentrácie ( $IC_{50}$ ) v rozsahu od 0,7 do 2,6  $\mu\text{M}$ . GS-461203 (aktívny metabolit sofosbuviru) nie je inhibítorom polymeráz ľudskej DNA a RNA ani inhibítorom polymerázy mitochondriálnej RNA.

#### Antivírusová aktivita

V testoch replikónov HCV boli hodnoty efektívnej koncentrácie ( $EC_{50}$ ) sofosbuviru voči replikónom s úplnou dĺžkou genotypu 1a, 1b, 2a, 3a a 4a boli 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 a 0,04  $\mu\text{M}$ , v uvedenom poradí, a hodnoty  $EC_{50}$  sofosbuviru voči s chimérickým replikónom 1b kódujúcim NS5B genotypu 2b, 5a alebo 6a boli 0,014 až 0,015  $\mu\text{M}$ . Priemerná hodnota  $\pm$  SD  $EC_{50}$  sofosbuviru voči chimérickým replikónom kódujúcim sekvencie NS5B z klinických izolátov bola  $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$  pre genotyp 1a ( $n = 67$ ),  $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$  pre genotyp 1b ( $n = 29$ ),  $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$  pre genotyp 2 ( $n = 15$ ) a  $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$  pre genotyp 3a ( $n = 106$ ). V týchto testoch bola *in vitro* antivírusová aktivita sofosbuviru voči menej častým genotypom 4, 5 a 6 podobná tej, ktorá sa pozorovala pre genotypy 1, 2 a 3.

Prítomnosť 40 % ľudskeho séra nemala žiadny účinok na anti-HCV aktivitu sofosbuviru.

#### Rezistencia

##### *V bunkovej kultúre*

Replikóny HCV so zníženou citlivosťou voči sofosbuviru boli vybraté v bunkovej kultúre pre viacero genotypov vrátane 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a a 6a. Znížená citlivosť voči sofosbuviru bola spojená s primárnou substitúciou S282T v NS5B u všetkých skúmaných replikónových genotypov. Cieľená mutagenéza substitúcie S282T v replikónoch 8 genotypov viedla k 2- až 18-násobnému zníženiu citlivosti voči sofosbuviru a znížila schopnosť vírusovej replikácie o 89 % až 99 % v porovnaní s príslušným divokým typom. V biochemických testoch vykazovala rekombinantná polymeráza NS5B genotypov 1b, 2a, 3a a 4a exprimujúca substitúciu S282T zníženú citlivosť voči GS-461203 v porovnaní s príslušnými divokými typmi.

##### *V klinických štúdiách – dospelí*

V analýze súhrnných údajov od 991 pacientov, ktorí dostávali sofosbuvir v štúdiách fázy 3, splnilo 226 pacientov podmienky pre zaradenie do analýzy rezistencie z dôvodu virologického zlyhania alebo predčasného ukončenia užívania skúmaného lieku a úrovne HCV RNA  $> 1\ 000$  IU/ml. Sekvencie NS5B po začatí štúdie boli k dispozícii pre 225 z 226 pacientov, pričom údaje z hlbokého sekvenovania (limit testu 1 %) sa získali od 221 z týchto pacientov. Na základe hlbokého sekvenovania alebo populačného sekvenovania sa u žiadneho z týchto pacientov nezistila substitúcia S282T súvisiaca s rezistenciou voči sofosbuviru. Substitúcia S282T v NS5B sa zistila u jedného pacienta dostávajúceho monoterapiu so Sovaldi v štúdiu fázy 2. Tento pacient vykazoval na začiatku liečby  $< 1$  % HCV S282T a 4 týždne po liečbe sa u neho vyvinula substitúcia S282T ( $> 99$  %), čo malo za následok 13,5-násobnú zmenu  $EC_{50}$  sofosbuviru a zníženú schopnosť vírusovej replikácie. Počas nasledujúcich 8 týždňov sa substitúcia S282T znovu obrátila na divoký typ a 12 týždňov po liečbe už nebola zistiteľná pomocou hlbokého sekvenovania.

V klinických štúdiách fázy 3 sa vo vzorkách získaných pri relapse po liečbe, ktoré pochádzali od viacerých pacientov infikovaných HCV genotypu 3, zistili dve substitúcie v NS5B, a to L159F a V321A. Nezistila sa žiadna zmena fenotypovej citlivosti voči sofosbuviru alebo ribavirínu u izolátov



od pacientov s týmito substitúciami. Okrem toho sa počas liečby u jedného pacienta pred transplantáciou a s čiastočnou odpoveďou na liečbu zistili pomocou hlbokého sekvenovania substitúcie S282R a L320F. Klinický význam týchto zistení je neznámy.

### Účinok východiskového polymorfizmu HCV na výsledok liečby

#### *Dospelá populácia*

Východiskové sekvencie NS5B boli získané pre 1 292 pacientov zo štúdií fázy 3 pomocou populačnej sekvenčnej analýzy a substitúcia S282T sa nezistila u žiadneho pacienta s dostupnou východiskovou sekvenciou. V analýze vyhodnocujúcej účinok východiskového polymorfizmu na výsledok liečby sa nepozorovala žiadna štatisticky významná súvislosť medzi prítomnosťou akéhokoľvek variantu HCV NS5B na začiatku štúdie a výsledkom liečby.

#### *Pediatrická populácia*

Východiskové sekvencie NS5B boli získané pre 47 pacientov v štúdií fázy 2. Spomedzi nich sa zistilo, že jeden pacient má substitúciu NS5B RAV (F289L). Tento pacient dosiahol SVR12.

### Skrížená rezistencia

Replikóny HCV exprimujúce substitúciu S282T súvisiacu s rezistenciou voči sofosbuviru boli plne citlivé voči iným triedam anti-HCV látok. Sofosbuvir si zachoval aktivitu voči NS5B substitúciám L159F a L320F súvisiacim s rezistenciou voči iným nukleozidovým inhibítorm. Sofosbuvir bol plne aktívny voči substitúciám súvisiacim s rezistenciou na iné priamo účinkujúce antivirotiká s rôznymi mechanizmami účinku, ako sú napríklad nenukleozidové inhibítory NS5B, inhibítory proteázy NS3 a inhibítory NS5A.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť sofosbuviru sa vyhodnocovala v piatich štúdiách fázy 3 u celkového počtu 1 568 dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C genotypov 1 až 6. Jedna štúdia sa vykonávala u predtým neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 1, 4, 5 alebo 6 v kombinácii s peginterferónom alfa 2a a ribavirínom a ostatné štyri štúdie sa vykonávali u pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 2 alebo 3 v kombinácii s ribavirínom, vrátane jednej štúdie vykonávanej u predtým neliečených pacientov, jednej štúdie u pacientov neznášajúcich interferón, pacientov nespôsobilých na liečbu interferónom alebo pacientov neželajúcich si liečbu interferónom, jednej štúdie u pacientov predtým liečených liekmi na báze interferónu a jednej štúdie u všetkých pacientov bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu alebo schopnosť podstúpiť liečbu interferónom. Pacienti v týchto štúdiách mali kompenzované ochorenie pečene vrátane cirhózy. Sofosbuvir sa podával v dávke 400 mg jedenkrát denne. Dávka ribavirínu sa zakladala na telesnej hmotnosti v rozsahu 1 000-1 200 mg denne a bola rozdelená do dvoch dávok a prípadná dávka peginterferónu alfa 2a bola 180 µg týždenne. Trvanie liečby bolo v každej štúdií pevne určené a neriadilo sa hladinami HCV RNA pacientov (algoritmus neriadený odpoveďou na liečbu).

Plazmatické hodnoty HCV RNA boli počas klinických štúdií merané použitím testu COBAS TaqMan HCV (verzia 2.0) určeného na použitie so systémom High Pure System. Test mal spodný limit kvantifikácie (*Lower Limit of Quantification*, LLOQ) na úrovni 25 IU/ml. Trvalá virologická odpoveď (*Sustained Virologic Response*, SVR) bola primárnym koncovým ukazovateľom určenia miery vyliečenia z infekcie HCV pre všetky štúdie a bola definovaná ako hladina HCV RNA nižšia ako LLOQ po 12 týždňoch od skončenia liečby (SVR12).

### Klinické štúdie u pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 1, 4, 5 a 6

#### *Predtým neliečení dospelí pacienti – NEUTRINO (štúdia 110)*

NEUTRINO bola otvorená štúdia s jednou liečebnou skupinou, ktorá vyhodnocovala 12 týždňov liečby sofosbuvírom v kombinácii s peginterferónom alfa 2a a ribavirínom u predtým neliečených pacientov s infekciou HCV genotypu 1, 4, 5 alebo 6.

U liečených pacientov (n = 327) bol medián veku 54 rokov (rozsah: 19 až 70), 64 % pacientov bolo mužského pohlavia, 79 % bolo belochov, 17 % bolo černochoch, 14 % bolo hispáncov alebo latinoameričanov, priemerný index telesnej hmotnosti bol 29 kg/m<sup>2</sup> (rozsah: 18 až 56 kg/m<sup>2</sup>), 78 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie ako 6 log<sub>10</sub> IU/ml, 17 % malo cirhózu, 89 % malo HCV

genotypu 1 a 11 % malo HCV genotypu 4, 5 alebo 6. Tabuľka 7 uvádza miery odpovede pre liečebnú skupinu so sofosbuvírom, peginterferónom alfa a ribavirínom.

**Tabuľka 7: Miery odpovede v štúdií NEUTRINO**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 týždňov (n = 327)</b>
Celková SVR12	91 % (296/327)
Výsledok pre pacientov bez SVR12	
Virologické zlyhanie počas liečby	0/327
Relapsa	9 % (28/326)
Inéb	1 % (3/327)

a. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

b. Kategória „Inéb“ zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR12 a nesplnili kritériá virologického zlyhania (napr. nedostupnosť na vyšetrenie po skončení liečby).

Miery odpovede pre vybrané podskupiny sú uvedené v tabuľke 8.

**Tabuľka 8: Miery SVR12 pre vybrané podskupiny v štúdií NEUTRINO**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 týždňov (n = 327)</b>
Genotyp	
Genotyp 1	90 % (262/292)
Genotyp 4, 5 alebo 6	97 % (34/35)
Cirhóza	
Nie	93 % (253/273)
Áno	80 % (43/54)
Rasa	
Čierna	87 % (47/54)
Iná ako čierna	91 % (249/273)

Miery SVR12 boli podobne vysoké u pacientov s východiskovou alelou IL28B C/C [94/95 (99 %)] a alelou inou ako C/C (C/T alebo T/T) [202/232 (87 %)].

SVR12 dosiahlo 27/28 pacientov s HCV genotypu 4. Jeden pacient s infekciou HCV genotypu 5 a všetkých 6 pacientov s infekciou HCV genotypu 6 v tejto štúdií dosiahli SVR12.

#### Klinické štúdie u pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 2 a 3

##### *Predtým neliečení dospelí – FISSION (štúdia 1231)*

FISSION bola randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia, ktorá vyhodnocovala 12 týždňov liečby sofosbuvírom a ribavirínom v porovnaní s 24 týždňami liečby peginterferónom alfa 2a a ribavirínom u predtým neliečených pacientov s infekciou HCV genotypu 2 alebo 3. Dávky ribavirínu použité v liečebných skupinách so sofosbuvírom a ribavirínom a s peginterferónom alfa 2a a ribavirínom sa zakladali na telesnej hmotnosti v rozsahu 1 000-1 200 mg/deň a 800 mg/deň bez ohľadu na telesnú hmotnosť, v uvedenom poradí. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 a rozvrstvení podľa cirhózy (prítomnosť oproti neprítomnosti), genotypu HCV (2 oproti 3) a východiskovej hladiny HCV RNA (< 6 log<sub>10</sub> IU/ml oproti ≥ 6 log<sub>10</sub> IU/ml). Pacienti s HCV genotypu 2 alebo 3 boli zaradení v pomere približne 1:3.

U liečených pacientov (n = 499) bol medián veku 50 rokov (rozsah: 19 až 77), 66 % pacientov bolo mužského pohlavia, 87 % bolo belochov, 3 % bolo černochoch, 14 % bolo hispáncov alebo latinoameričanov, priemerný index telesnej hmotnosti bol 28 kg/m<sup>2</sup> (rozsah: 17 až 52 kg/m<sup>2</sup>), 57 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie ako 6 log<sub>10</sub> IU/ml, 20 % malo cirhózu a 72 % malo HCV genotypu 3. Tabuľka 9 uvádza miery odpovede pre liečebné skupiny so sofosbuvírom a ribavirínom a s peginterferónom alfa a ribavirínom.

**Tabuľka 9: Miery odpovede v štúdií FISSION**

	<b>SOF+RBV 12 týždňov (n = 256)<sup>a</sup></b>	<b>PEG+RBV 24 týždňov (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)
Výsledok pre pacientov bez SVR12		
Virologické zlyhanie počas liečby	< 1 % (1/256)	7 % (18/243)
Relaps <sup>b</sup>	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Iné <sup>c</sup>	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. Analýza účinnosti zahŕňa 3 pacientov s infekciou HCV rekombinantného genotypu 2/1.

b. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

c. Kategória „Iné“ zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR12 a nespĺnili kritériá virologického zlyhania (napr. nedostatok na vyšetrenie po skončení liečby).

Rozdiel v celkových mierach SVR12 medzi liečebnými skupinami so sofosbuvírom a ribavirínom a s peginterferónom alfa a ribavirínom bol 0,3 % (95 % interval spoľahlivosti: -7,5 % až 8,0 %) a štúdia splnila vopred stanovené kritérium porovnateľnosti účinnosti.

Miery odpovede pre pacientov s cirhózou na začiatku štúdie sú uvedené v tabuľke 10 podľa genotypu HCV.

**Tabuľka 10: Miery SVR12 podľa cirhózy a genotypu v štúdií FISSION**

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

a. Analýza účinnosti zahŕňa 3 pacientov s infekciou HCV rekombinantného genotypu 2/1.

*Dospelí neznášajúci interferón, nespôsobili na liečbu interferónom alebo neželajúci si liečbu interferónom – POSITRON (štúdia 107)*

POSITRON bola randomizovaná, dvojito slepá, placebo kontrolovaná štúdia, ktorá vyhodnocovala 12 týždňov liečby sofosbuvírom a ribavirínom (n = 207) v porovnaní s placebo (n = 71) u pacientov neznášajúcich interferón, nespôsobilých na liečbu interferónom alebo neželajúcich si liečbu interferónom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 3:1 a rozvrstvení podľa cirhózy (prítomnosť oproti neprítomnosti).

U liečených pacientov (n = 278) bol medián veku 54 rokov (rozsah: 21 až 75), 54 % pacientov bolo mužského pohlavia, 91 % bolo belochov, 5 % bolo černochoch, 11 % bolo hispáncoch alebo latinoameričanov, priemerný index telesnej hmotnosti bol 28 kg/m<sup>2</sup> (rozsah: 18 až 53 kg/m<sup>2</sup>), 70 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie ako 6 log<sub>10</sub> IU/ml, 16 % malo cirhózu a 49 % malo HCV genotypu 3. Podiel pacientov, ktorí neznášali interferón, boli nespôsobilí na liečbu interferónom alebo si neželali liečbu interferónom, bol 9 %, 44 % a 47 %, v uvedenom poradí. Väčšina pacientov nebola predtým liečená na HCV (81,3 %). Tabuľka 11 uvádza miery odpovede pre liečebné skupiny so sofosbuvírom a ribavirínom a s placebo.

**Tabuľka 11: Miery odpovede v štúdiu POSITRON**

	<b>SOF+RBV 12 týždňov (n = 207)</b>	<b>Placebo 12 týždňov (n = 71)</b>
Celková SVR12	78 % (161/207)	0/71
Genotyp 2	93 % (101/109)	0/34
Genotyp 3	61 % (60/98)	0/37
Výsledok pre pacientov bez SVR12		
Virologické zlyhanie počas liečby	0/207	97 % (69/71)
Relaps <sup>a</sup>	20 % (42/205)	0/0
Iné <sup>b</sup>	2 % (4/207)	3 % (2/71)

a. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

b. Kategória „Iné“ zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR12 a nespĺnili kritériá virologického zlyhania (napr. nedostupnosť na vyšetrenie po skončení liečby).

Miera SVR12 v liečebnej skupine so sofosbuvírom a ribavirínom bola štatisticky významná v porovnaní s placebom ( $p < 0,001$ ).

V tabuľke 12 je uvedená analýza podskupín podľa genotypu pre cirhózu a interferónovú klasifikáciu.

**Tabuľka 12: Miery SVR12 pre vybrané podskupiny podľa genotypu v štúdiu POSITRON**

	<b>SOF+RBV 12 týždňov</b>	
	<b>Genotyp 2 (n = 109)</b>	<b>Genotyp 3 (n = 98)</b>
Cirhóza		
Nie	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Áno	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Interferónová klasifikácia		
Nespôsobilí	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Neznášajúci	100 % (9/9)	50 % (4/8)
Neželajúci si liečbu	95 % (56/59)	53 % (23/43)

#### *Predtým liečení dospelí – FUSION (štúdia 108)*

FUSION bola randomizovaná, dvojito slepá štúdia, ktorá vyhodnocovala 12 alebo 16 týždňov liečby sofosbuvírom a ribavirínom u pacientov, ktorí nedosiahli SVR pri predchádzajúcej liečbe na báze interferónu (pacienti s relapsom ochorenia a nereagujúci na liečbu). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 a rozvrstvení podľa cirhózy (prítomnosť oproti neprítomnosti) a genotypu HCV (2 oproti 3).

U liečených pacientov ( $n = 201$ ) bol medián veku 56 rokov (rozsah: 24 až 70), 70 % pacientov bolo mužského pohlavia, 87 % bolo belochov, 3 % boli černoši, 9 % bolo hispáncov alebo latinoameričanov, priemerný index telesnej hmotnosti bol  $29 \text{ kg/m}^2$  (rozsah: 19 až  $44 \text{ kg/m}^2$ ), 73 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie ako  $6 \log_{10} \text{ IU/ml}$ , 34 % malo cirhózu, 63 % malo HCV genotypu 3 a 75 % malo v minulosti relaps ochorenia. Tabuľka 13 uvádza miery odpovede pre liečebné skupiny so sofosbuvírom a ribavirínom pre 12 týždňov a 16 týždňov.

**Tabuľka 13: Miery odpovede v štúdiu FUSION**

	<b>SOF+RBV 12 týždňov (n = 103)<sup>a</sup></b>	<b>SOF+RBV 16 týždňov (n = 98)<sup>a</sup></b>
Celková SVR12	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotyp 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotyp 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Výsledok pre pacientov bez SVR12		
Virologické zlyhanie počas liečby	0/103	0/98
Relaps <sup>b</sup>	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Iné <sup>c</sup>	3 % (3/103)	0/98

a. Analýza účinnosti zahŕňa 6 pacientov s infekciou HCV rekombinantného genotypu 2/1.

b. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

c. Kategória „Iné“ zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR12 a nesplnili kritériá virologického zlyhania (napr. nedostupnosť na vyšetrenie po skončení liečby).

V tabuľke 14 je uvedená analýza podskupín podľa genotypu pre cirhózu a odpoveď na predchádzajúcu liečbu HCV.

**Tabuľka 14: Miery SVR12 pre vybrané podskupiny podľa genotypu v štúdiu FUSION**

	<b>Genotyp 2</b>		<b>Genotyp 3</b>	
	<b>SOF+RBV 12 týždňov (n = 39)</b>	<b>SOF+RBV 16 týždňov (n = 35)</b>	<b>SOF+RBV 12 týždňov (n = 64)</b>	<b>SOF+RBV 16 týždňov (n = 63)</b>
Cirhóza				
Nie	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Áno	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Odpoveď na predchádzajúcu liečbu HCV				
Pacient s relapsom	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Pacient nereagujúci na liečbu	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

*Predtým neliečení a predtým liečení dospelí – VALENCE (štúdia 133)*

VALENCE bola štúdia fázy 3, ktorá vyhodnocovala sofosbuvir v kombinácii s ribavirínom na základe telesnej hmotnosti pri liečbe infekcie HCV genotypu 2 alebo 3 u predtým neliečených pacientov alebo pacientov, ktorí nedosiahli SVR pri predchádzajúcej liečbe na báze interferónu vrátane pacientov s kompenzovanou cirhózou. Táto štúdia bola navrhnutá pre priame porovnanie sofosbuviru a ribavirínu oproti placebo po dobu 12 týždňov. Avšak na základe novozistených údajov bola štúdia odslepená a všetci pacienti s HCV genotypu 2 pokračovali v liečbe sofosbuvírom a ribavirínom po dobu 12 týždňov, zatiaľ čo liečba pacientov s HCV genotypu 3 bola predĺžená na 24 týždňov. V čase tejto úpravy už 11 pacientov s HCV genotypu 3 dokončilo 12 týždňov liečby sofosbuvírom a ribavirínom.

U liečených pacientov (n = 419) bol medián veku 51 rokov (rozsah: 19 až 74), 60 % pacientov bolo mužského pohlavia, medián indexu telesnej hmotnosti bol 25 kg/m<sup>2</sup> (rozsah: 17 až 44 kg/m<sup>2</sup>), priemerná východisková hladina HCV RNA bola 6,4 log<sub>10</sub> IU/ml, 21 % malo cirhózu; 78 % malo HCV genotypu 3, 65 % malo v minulosti relaps ochorenia. Tabuľka 15 uvádza miery odpovede pre liečebné skupiny so sofosbuvírom a ribavirínom pre 12 týždňov a 24 týždňov.

Pacienti dostávajúci placebo nie sú zahrnutí v tabuľkách, pretože žiaden z nich nedosiahol SVR12.

**Tabuľka 15: Miery odpovede v štúdiu VALENCE**

	<b>Genotyp 2 SOF+RBV 12 týždňov (n = 73)</b>	<b>Genotyp 3 SOF+RBV 12 týždňov (n = 11)</b>	<b>Genotyp 3 SOF+RBV 24 týždňov (n = 250)</b>
Celková SVR12	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Výsledok pre pacientov bez SVR12			
Virologické zlyhanie počas liečby	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Relaps <sup>a</sup>	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Iné <sup>b</sup>	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

a. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

b. Kategória „Iné“ zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR12 a nespĺnili kritériá virologického zlyhania (napr. nedostatok na vyšetrenie po skončení liečby).

V tabuľke 16 je uvedená analýza podskupín podľa genotypu pre cirhózu a expozíciu predchádzajúcej liečbe HCV.

**Tabuľka 16: Miery SVR12 pre vybrané podskupiny podľa genotypu v štúdiu VALENCE**

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

#### *Miera zhody medzi SVR12 a SVR24*

Miera zhody medzi SVR12 a SVR24 (SVR po 24 týždňoch od skončenia liečby) po liečbe sofosbuvírom v kombinácii s ribavirínom alebo ribavirínom a pegylovaným interferónom preukazuje pozitívnu predpokladateľnú hodnotu na úrovni 99 % a negatívnu predpokladateľnú hodnotu na úrovni 99 %.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť v osobitných skupinách pacientov

##### *Dospelí pacienti súbežne infikovaní HCV/HIV – PHOTON-1 (štúdia 123)*

Sofosbuvir sa skúmal v otvorenej klinickej štúdiu vyhodnocujúcej bezpečnosť a účinnosť 12 alebo 24 týždňov liečby sofosbuvírom a ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 1, 2 alebo 3 a súbežne infikovaných HIV-1. Pacienti s genotypom 2 a 3 boli buď predtým neliečení alebo predtým liečení, zatiaľ čo pacienti s genotypom 1 boli predtým neliečení. Liečba trvala 12 týždňov u predtým neliečených pacientov s infekciou HCV genotypu 2 alebo 3 a 24 týždňov u predtým liečených pacientov s infekciou HCV genotypu 3, ako aj u pacientov s infekciou HCV genotypu 1. Pacienti dostávali 400 mg sofosbuvíru a ribavirín na základe telesnej hmotnosti (1 000 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 75 kg alebo 1 200 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 75 kg). Pacienti buď nepodstupovali antiretrovírusovú liečbu s počtom buniek CD4+ > 500 buniek/mm<sup>3</sup>, alebo mali virologicky potlačenú infekciu HIV-1 s počtom buniek CD4+ > 200 buniek/mm<sup>3</sup>. 95 % pacientov dostávalo v čase zaradenia do štúdie antiretrovírusovú liečbu. Predbežné údaje o SVR12 sú k dispozícii pre 210 pacientov.

V tabuľke 17 sú uvedené miery odpovede podľa genotypu a expozície predchádzajúcej liečbe HCV.

**Tabuľka 17: Miery odpovede v štúdiu PHOTON-1**

	<b>Predtým neliečení pacienti s genotypom 2/3 SOF+RBV 12 týždňov (n = 68)</b>	<b>Predtým liečení pacienti s genotypom 2/3 SOF+RBV 24 týždňov (n = 28)</b>	<b>Predtým neliečení pacienti s genotypom 1 SOF+RBV 24 týždňov (n = 114)</b>
Celková SVR12	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Výsledok pre pacientov bez SVR12			
Virologické zlyhanie počas liečby	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Relaps <sup>a</sup>	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Iné <sup>b</sup>	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

a. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

b. Kategória „Iné“ zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR12 a nespĺnili kritériá virologického zlyhania (napr. nedostupnosť na vyšetrenie po skončení liečby).

V tabuľke 18 je uvedená analýza podskupín podľa genotypu pre cirhózu.

**Tabuľka 18: Miery SVR12 pre vybrané podskupiny podľa genotypu v štúdiu PHOTON-1**

	<b>HCV genotypu 2</b>		<b>HCV genotypu 3</b>	
	<b>SOF+RBV 12 týždňov PN (n = 26)</b>	<b>SOF+RBV 24 týždňov PL (n = 15)</b>	<b>SOF+RBV 12 týždňov PN (n = 42)</b>	<b>SOF+RBV 24 týždňov PL (n = 13)</b>
Celkovo	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)

PN = predtým neliečení, PL = predtým liečení.

### *Dospelí pacienti čakajúci na transplantáciu pečene – štúdia 2025*

Sofosbuvir sa skúmal u pacientov infikovaných HCV pred podstúpením transplantácie pečene v otvorenej klinickej štúdiu vyhodnocujúcej bezpečnosť a účinnosť sofosbuviru a ribavirínu podávaných pred transplantáciou na zabránenie opätovnej infekcii HCV po transplantácii. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola virologická odpoveď po transplantácii (*post-Transplant Virologic Response*, pTVR, HCV RNA < LLOQ 12 týždňov po transplantácii). Pacienti infikovaní HCV, bez ohľadu na genotyp, s hepatocelulárnym karcinómom (HCC) spĺňajúci kritériá MILAN dostávali 400 mg sofosbuviru a 1 000-1 200 mg ribavirínu denne po dobu maximálne 24 týždňov, čo bolo následne upravené na 48 týždňov, alebo do transplantácie pečene, podľa toho, čo nastalo skôr. U 61 pacientov, ktorí dostávali sofosbuvir a ribavirín, bola vykonaná predbežná analýza; väčšina pacientov mala HCV genotypu 1, 44 pacientov bolo CPT triedy A a 17 pacientov bolo CPT triedy B. Z týchto 61 pacientov podstúpilo 44 pacientov transplantáciu pečene po najneskôr 48 týždňoch liečby sofosbuvírom a ribavirínom, 41 pacientov malo HCV RNA < LLOQ v čase transplantácie. Miery virologickej odpovede týchto 41 pacientov s HCV RNA < LLOQ po transplantácii sú uvedené v tabuľke 19. Trvanie vírusovej supresie pred transplantáciou bolo najprediktívnejším faktorom pre pTVR u tých pacientov, ktorí mali v čase transplantácie HCV RNA < LLOQ.

**Tabuľka 19: Virologická odpoveď po transplantácii u pacientov s HCV RNA < LLOQ v čase transplantácie pečene**

	<b>12 týždňov po transplantácii (pTVR)<sup>b</sup></b>
Virologická odpoveď u vyhodnotiteľných pacientov <sup>a</sup>	23/37 (62 %)

a. Vyhodnotiteľní pacienti sú definovaní ako tí, ktorí dosiahli časový bod predbežnej analýzy.

b. pTVR: virologická odpoveď po transplantácii (HCV RNA < LLOQ 12 týždňov po transplantácii).

U pacientov, ktorí podľa protokolu ukončili liečbu v 24. týždni, bola miera relapsov na úrovni 11/15.

### *Dospelí pacienti s transplantovanou pečeňou – štúdia 0126*

Sofosbuvir sa skúmal v otvorenej klinickej štúdií vyhodnocujúcej bezpečnosť a účinnosť 24-týždňovej liečby sofosbuvírom a ribavirínom u pacientov s transplantovanou pečeňou s chronickou hepatitídou C. Vhodní pacienti boli vo veku  $\geq 18$  rokov a podstúpili transplantáciu pečene 6 až 150 mesiacov pred skríningom. Pacienti mali pri skríningu HCV RNA  $\geq 10^4$  IU/ml a zdokumentovaný dôkaz chronickej infekcie HCV pred transplantáciou. Začiatková dávka ribavirínu bola 400 mg a podávala sa v rozdelenej dennej dávke. Ak sa u pacientov udržali hladiny hemoglobínu  $\geq 12$  g/dl, dávka ribavirínu sa zvyšovala v 2. a 4. týždni a najneskôr každé 4 týždne až do dosiahnutia príslušnej dávky na základe telesnej hmotnosti (1 000 mg denne u pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 75$  kg, 1 200 mg denne u pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 75$  kg). Medián dávky ribavirínu v 4. – 24. týždni bol 600 mg – 800 mg denne.

Do štúdie bolo zaradených štyridsať pacientov (33 s infekciou HCV genotypu 1, 6 s infekciou HCV genotypu 3 a 1 s infekciou HCV genotypu 4), u 35 z nich zlyhala predchádzajúca liečba na báze interferónov a 16 z nich mali cirhózu. 28 zo 40 (70 %) pacientov dosiahlo SVR12: 22/33 (73 %) s infekciou HCV genotypu 1, 6/6 (100 %) s infekciou HCV genotypu 3 a 0/1 (0 %) s infekciou HCV genotypu 4. Všetci pacienti, ktorí dosiahli SVR12, dosiahli aj SVR24 a SVR48.

Prehľad výsledkov podľa liečebného režimu a trvania liečby, porovnanie v rámci všetkých štúdií  
V nasledujúcich tabuľkách (tabuľka 20 až tabuľka 23) sú uvedené údaje zo štúdií fázy 2 a fázy 3 relevantné pre dávkovanie, na pomoc lekárom stanoviť najlepší režim liečby pre jednotlivých pacientov.

**Tabuľka 20: Výsledky podľa liečebného režimu a trvania liečby, porovnanie v rámci všetkých štúdií pre infekciu HCV genotypu 1**

Populácia pacientov (číslo/názov štúdie)	Režim/trvanie liečby	Podskupina	% miera SVR12 (n/N)
Predtým neliečení pacienti <sup>a</sup> (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 týždňov	Celkovo	90 % (262/292)
		Genotyp 1a	92 % (206/225)
		Genotyp 1b	83 % (55/66)
		Bez cirhózy	93 % (253/273)
		S cirhózou	80 % (43/54)
Predtým neliečení pacienti súbežne infikovaní HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 týždňov	Celkovo	76 % (87/114)
		Genotyp 1a	82 % (74/90)
		Genotyp 1b	54 % (13/24)
		Bez cirhózy	77 % (84/109)
		S cirhózou	60 % (3/5)
Predtým neliečení pacienti (QUANTUM <sup>b</sup> a 11-1-0258 <sup>b</sup> )	SOF+RBV 24 týždňov	Celkovo <sup>c</sup>	65 % (104/159)
		Genotyp 1a <sup>c</sup>	69 % (84/121)
		Genotyp 1b <sup>c</sup>	53 % (20/38)
		Bez cirhózy	68 % (100/148)
		S cirhózou <sup>c</sup>	36 % (4/11)

n = počet pacientov s odpoveďou SVR12, N = celkový počet pacientov v skupine.

a. Pre predtým liečených pacientov s infekciou HCV genotypu 1 nie sú k dispozícii žiadne údaje o kombinácii sofosbuvíru, peginterferónu alfa a ribavirínu. Má sa zvažovať liečba týchto pacientov a možnosť predĺženia liečby sofosbuvírom, peginterferónom alfa a ribavirínom na viac ako 12 týždňov a až do 24 týždňov, a to najmä pre podskupiny s jedným alebo viacerými faktormi historicky spojenými s nižšími mierami odpovede na liečbu na báze interferónu (predchádzajúca chýbajúca odpoveď na liečbu peginterferónom alfa a ribavirínom, pokročilá fibróza/cirhóza, vysoké východiskové vírusové koncentrácie, černošská rasa, genotyp IL28B iný ako CC).

b. Toto sú výskumné štúdie alebo štúdie fázy 2. Výsledky sa majú interpretovať opozorne, pretože počty pacientov sú malé a miery SVR môžu byť ovplyvnené výberom pacientov.

c. Súhrnné údaje z oboch štúdií.



**Tabuľka 21: Výsledky podľa liečebného režimu a trvania liečby, porovnanie v rámci všetkých štúdií pre infekciu HCV genotypu 2**

Populácia pacientov (číslo/názov štúdie)	Režim/trvanie liečby	Podskupina	% miera SVR12 (n/N)
Predtým neliečení pacienti (FISSION)	SOF+RBV 12 týždňov	Celkovo	95 % (69/73)
		Bez cirhózy	97 % (59/61)
		S cirhózou	83 % (10/12)
Pacienti neznášajúci interferón, nespôsobilí na liečbu interferónom alebo neželajúci si liečbu interferónom (POSITRON)	SOF+RBV 12 týždňov	Celkovo	93 % (101/109)
		Bez cirhózy	92 % (85/92)
		S cirhózou	94 % (16/17)
Predtým liečení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 12 týždňov	Celkovo	82 % (32/39)
		Bez cirhózy	90 % (26/29)
		S cirhózou	60 % (6/10)
Predtým neliečení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 12 týždňov	Celkovo	97 % (31/32)
		Bez cirhózy	97 % (29/30)
		S cirhózou	100 % (2/2)
Predtým liečení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 12 týždňov	Celkovo	90 % (37/41)
		Bez cirhózy	91 % (30/33)
		S cirhózou	88 % (7/8)
Predtým liečení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 16 týždňov	Celkovo	89 % (31/35)
		Bez cirhózy	92 % (24/26)
		S cirhózou	78 % (7/9)
Predtým neliečení pacienti súbežne infikovaní HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 týždňov	Celkovo	88 % (23/26)
		Bez cirhózy	88 % (22/25)
		S cirhózou	100 % (1/1)
Predtým liečení pacienti súbežne infikovaní HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 týždňov	Celkovo <sup>a</sup>	93 % (14/15)
		Bez cirhózy <sup>a</sup>	92 % (12/13)
		S cirhózou <sup>a</sup>	100 % (2/2)
Predtým neliečení pacienti (ELECTRON <sup>b</sup> a PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 týždňov	Celkovo <sup>c</sup>	96 % (25/26)
Predtým liečení pacienti (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 týždňov	Celkovo	96 % (22/23)
		Bez cirhózy	100 % (9/9)
		S cirhózou	93 % (13/14)

n = počet pacientov s odpoveďou SVR12, N = celkový počet pacientov v skupine.

a. Tieto údaje sú predbežné.

b. Toto sú výskumné štúdie alebo štúdie fázy 2. Výsledky sa majú interpretovať opozorne, pretože počty pacientov sú malé a miery SVR môžu byť ovplyvnené výberom pacientov. V štúdiu ELECTRON (N = 11) bolo trvanie liečby peginterferónom alfa v rozsahu od 4 do 12 týždňov v kombinácii so sofosbuvírom a ribavirínom.

c. Všetci pacienti v týchto dvoch štúdiách boli bez cirhózy.

**Tabuľka 22: Výsledky podľa liečebného režimu a trvania liečby, porovnanie v rámci všetkých štúdií pre infekciu HCV genotypu 3**

Populácia pacientov (číslo/názov štúdie)	Režim/trvanie liečby	Podskupina	% miera SVR12 (n/N)
Predtým neliečení pacienti (FISSION)	SOF+RBV 12 týždňov	Celkovo	56 % (102/183)
		Bez cirhózy	61 % (89/145)
		S cirhózou	34 % (13/38)
Pacienti neznášajúci interferón, nespôsobilí na liečbu interferónom alebo neželajúci si liečbu interferónom (POSITRON)	SOF+RBV 12 týždňov	Celkovo	61 % (60/98)
		Bez cirhózy	68 % (57/84)
		S cirhózou	21 % (3/14)
Predtým liečení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 12 týždňov	Celkovo	30 % (19/64)
		Bez cirhózy	37 % (14/38)
		S cirhózou	19 % (5/26)
Predtým liečení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 16 týždňov	Celkovo	62 % (39/63)
		Bez cirhózy	63 % (25/40)
		S cirhózou	61 % (14/23)
Predtým neliečení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 24 týždňov	Celkovo	93 % (98/105)
		Bez cirhózy	94 % (86/92)
		S cirhózou	92 % (12/13)
Predtým liečení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 24 týždňov	Celkovo	77 % (112/145)
		Bez cirhózy	85 % (85/100)
		S cirhózou	60 % (27/45)
Predtým neliečení pacienti súbežne infikovaní HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 týždňov	Celkovo	67 % (28/42)
		Bez cirhózy	67 % (24/36)
		S cirhózou	67 % (4/6)
Predtým liečení pacienti súbežne infikovaní HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 týždňov	Celkovo <sup>a</sup>	92 % (12/13)
		Bez cirhózy <sup>a</sup>	100 % (8/8)
		S cirhózou <sup>a</sup>	80 % (4/5)
Predtým neliečení pacienti (ELECTRON <sup>b</sup> a PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 týždňov	Celkovo <sup>c</sup>	97 % (38/39)
Predtým liečení pacienti (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 týždňov	Celkovo	83 % (20/24)
		Bez cirhózy	83 % (10/12)
		S cirhózou	83 % (10/12)

n = počet pacientov s odpoveďou SVR12, N = celkový počet pacientov v skupine.

a. Tieto údaje sú predbežné.

b. Toto sú výskumné štúdie alebo štúdie fázy 2. Výsledky sa majú interpretovať opozorne, pretože počty pacientov sú malé a miery SVR môžu byť ovplyvnené výberom pacientov. V štúdiu ELECTRON (N = 11) bolo trvanie liečby peginterferónom alfa v rozsahu od 4 do 12 týždňov v kombinácii so sofosbuvírom a ribavirínom.

c. Všetci pacienti v týchto dvoch štúdiách boli bez cirhózy.

**Tabuľka 23: Výsledky podľa liečebného režimu a trvania liečby, porovnanie v rámci všetkých štúdií pre infekcie HCV genotypu 4, 5 a 6**

Populácia pacientov (číslo/názov štúdie)	Režim/trvanie liečby	Podskupina	% miera SVR12 (n/N)
Predtým neliečení pacienti (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 týždňov	Celkovo	97 % (34/35)
		Bez cirhózy	100 % (33/33)
		S cirhózou	50 % (1/2)

n = počet pacientov s odpoveďou SVR12, N = celkový počet pacientov v skupine.

#### *Pediatrická populácia*

Účinnosť sofosbuvíru u pacientov infikovaných HCV vo veku od 12 do < 18 rokov bola hodnotená v otvorenom klinickom skúšaní fázy 2, do ktorého bolo zaradených 50 pacientov s chronickou infekciou HCV genotypu 2 (n = 13) alebo genotypu 3 (n = 37). Pacienti s infekciou HCV genotypu 2 boli v skúšaní liečení sofosbuvírom s ribavirínom počas 12 týždňov a s genotypom 3 počas 24 týždňov.

Z 50 liečených pacientov bol medián veku 15 rokov (rozsah: 12 až 17), 42 % pacientov bolo ženského pohlavia, 90 % bolo belochov, 4 % boli černosi, 2 % boli ázijského pôvodu a 4 % boli Hispánci alebo

Latinoameričania, priemerný index telesnej hmotnosti bol 22 kg/m<sup>2</sup> (rozsah: 16 až 32 kg/m<sup>2</sup>), 18 % bolo už predtým liečených, 66 % malo východiskové hladiny HCV RNA 800 000 IU/ml alebo vyššie, 74 % malo alely IL28B iné ako CC (CT alebo TT) a žiaden pacient nemal známu cirhózu. Väčšina pacientov (69 %) bola infikovaná prostredníctvom vertikálneho prenosu.

Miera SVR12 bola 100 % (13/13) u pacientov s genotypom 2 a 97 % (36/37) u pacientov s genotypom 3. Žiaden pacient nemal počas liečby virologické zlyhanie ani relaps. Jeden pacient s infekciou HCV genotypu 3 dosiahol SVR4, no nevrátil sa na prehliadku SVR12.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sofosbuvir je nukleotidový prekursor, ktorý sa rozsiahlo metabolizuje. Aktívny metabolit sa tvorí v hepatocytoch a v plazme nebol pozorovaný. Prevládajúci (> 90 %) metabolit, GS-331007, je neaktívny. Tvorí sa dráhami sekvenčnými a paralelnými k tvorbe aktívneho metabolitu.

### Absorpcia

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru a jeho metabolitu prevládajúceho v obehu GS-331007 boli vyhodnocované u zdravých dospelých osôb a u pacientov s chronickou hepatitídou C. Po perorálnom podaní sa sofosbuvir rýchlo absorboval a maximálna plazmatická koncentrácia sa pozorovala ~0,5-2 hodiny po podaní dávky, bez ohľadu na jej výšku. Maximálna plazmatická koncentrácia GS-331007 sa pozorovala medzi 2. až 4. hodinou po podaní dávky. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov s infekciou HCV genotypov 1 až 6 (n = 986) bola hodnota AUC<sub>0-24</sub> v ustálenom stave pre sofosbuvir a GS-331007 na úrovni 1 010 ng•h/ml a 7 200 ng•h/ml, v uvedenom poradí. V porovnaní so zdravými osobami (n = 284) bola u pacientov infikovaných HCV hodnota AUC<sub>0-24</sub> pre sofosbuvir a GS-331007 o 57 % vyššia a o 39 % nižšia, v uvedenom poradí.

### Účinky jedla

Podanie jednej dávky sofosbuviru so štandardizovaným jedlom s vysokým obsahom tukov spomalilo rýchlosť absorpcie sofosbuviru v porovnaní so stavom nalačno. Rozsah absorpcie sofosbuviru bol zvýšený približne 1,8-násobne, pričom účinok na maximálnu koncentráciu bol malý. Expozícia GS-331007 sa v prítomnosti jedla s vysokým obsahom tukov nezmenila.

### Distribúcia

Sofosbuvir nie je substrátom pre pečeňové absorpčné transportéry, polypeptid transportujúci organické anióny (OATP) 1B1 alebo 1B3 a transportér organických kationov (OCT) 1. Aj keď GS-331007 podlieha aktívnemu tubulárnemu vylučovaniu, nie je substrátom pre renálne transportéry vrátane transportéra organických aniónov (OAT) 1 alebo 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP alebo MATE1. Sofosbuvir a GS-331007 nie sú inhibítormi liekových transportérov P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 a OCT1. GS-331007 nie je inhibítorom OAT1, OCT2 a MATE1.

Sofosbuvir sa viaže približne z 85 % na ľudské plazmatické proteíny (údaje *ex vivo*) a táto väzba je nezávislá od koncentrácie lieku v rozsahu od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Väzba GS-331007 na proteíny je v ľudskej plazme minimálna. Po jednej 400 mg dávke [<sup>14</sup>C]-sofosbuviru zdravým osobám bol pomer <sup>14</sup>C-rádioaktivity v krvi oproti plazme približne 0,7.

### Biotransformácia

Sofosbuvir sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, kde sa tvorí farmakologicky aktívny trifosfát nukleozidového analógu GS-461203. Dráha metabolickej aktivácie zahŕňa postupnú hydrolyzu karboxylesterovej skupiny katalyzovanú ľudským katepsínom A (CatA) alebo karboxylesterázou 1 (CES1) a štiepenie fosforamidátov proteínom 1 viažucim nukleotidy s histidínovou triádou (*Histidine Triad Nucleotide-binding Protein 1*, HINT1), po čom nasleduje fosforylácia prostredníctvom dráhy pyrimidínovej nukleotidovej biosyntézy. Defosforylácia má za následok tvorbu nukleozidového metabolitu GS-331007, ktorý sa nemôže efektívne refosforylovať a nepreukazuje anti-HCV aktivitu *in vitro*. Sofosbuvir a GS-331007 nie sú substrátmi ani inhibítormi pre UGT1A1 ani pre enzýmy CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6.

Po jednej 400 mg perorálnej dávke [<sup>14</sup>C]-sofosbuviru tvorili sofosbuvir a GS-331007 približne 4 % a > 90 % systémovej expozície liekového materiálu (súčet hodnôt AUC sofosbuviru a jeho metabolitov upravených podľa molekulárnej hmotnosti), v uvedenom poradí.

#### Eliminácia

Po jednej 400 mg perorálnej dávke [<sup>14</sup>C]-sofosbuviru bolo priemerné celkové vylúčenie dávky vyššie ako 92 %, z čoho sa približne 80 % vylúčilo v moči, 14 % v stolici a 2,5 % vo vydýchnutom vzduchu. Najväčšia časť dávky sofosbuviru vylúčenej v moči bola vo forme GS-331007 (78 %) a 3,5 % sa vylúčilo ako sofosbuvir. Tieto údaje naznačujú, že renálny klírens predstavuje hlavnú dráhu eliminácie GS-331007, ktorý sa vylučuje z veľkej časti aktívne. Mediány terminálnych polčasov sofosbuviru a GS-331007 boli 0,4 a 27 hodín, v uvedenom poradí.

#### Linearita/nelinearita

Linearita dávky sofosbuviru a jeho hlavného metabolitu GS-331007 sa vyhodnocovala u zdravých osôb nalačno. Hodnoty AUC pre sofosbuvir a GS-331007 sú takmer úmerné dávke v rozsahu dávok od 200 mg do 400 mg.

#### Farmakokinetické vlastnosti u osobitných skupín pacientov

##### *Pohlavie a rasa*

Pre sofosbuvir a GS-331007 sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku pohlavia alebo rasy.

##### *Starší pacienti*

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov infikovaných HCV preukázala, že v rámci analyzovaného vekového rozsahu (19 až 75 rokov) nemal vek žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu sofosbuviru a GS-331007. Klinické štúdie sofosbuviru zahŕňali 65 pacientov vo veku 65 rokov a starších. Miery odpovede pozorované u pacientov starších ako 65 rokov boli podobné tým, ktoré sa pozorovali u mladších pacientov v rámci všetkých liečebných skupín.

##### *Poškodenie obličiek*

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru sa skúmali u HCV negatívnych pacientov s miernym (eGFR  $\geq 50$  a < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stredným, (eGFR  $\geq 30$  a < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a závažným poškodením obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a u pacientov s ESRD vyžadujúcim hemodialýzu po podaní jednej 400 mg dávky sofosbuviru. V porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek (eGFR > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bola hodnota AUC<sub>0-inf</sub> pre sofosbuvir vyššia o 61 %, 107 % a 171 % u pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením obličiek, zatiaľ čo hodnota AUC<sub>0-inf</sub> pre GS-331007 bola vyššia o 55 %, 88 % a 451 %, v uvedenom poradí. V porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek boli u pacientov s ESRD hodnoty AUC<sub>0-inf</sub> pre sofosbuvir vyššie o 28 % pri podaní sofosbuviru 1 hodinu pred hemodialýzou a o 60 % pri podaní sofosbuviru 1 hodinu po hemodialýze. Hodnota AUC<sub>0-inf</sub> pre GS-331007 u pacientov s ESRD nebola spoľahlivo určená. Údaje však naznačujú u pacientov s ESRD v porovnaní s normálnymi pacientmi najmenej 10-násobne vyššiu expozíciu GS-331007 pri podávaní Sovaldi 1 hodinu pred hemodialýzou a 20-násobne vyššiu expozíciu GS-331007 pri podávaní 1 hodinu po hemodialýze.

Hemodialýza môže efektívne odstrániť (podiel vylučovania 53 %) metabolit prevládajúci v obehu, GS-331007. 4-hodinová hemodialýza odstránila približne 18 % z podanej dávky. U pacientov s miernym alebo stredným poškodením obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Bezpečnosť Sovaldi nebola vyhodnotená u pacientov so závažným poškodením obličiek alebo s ESRD (pozri časť 4.4).

##### *Poškodenie pečene*

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru sa skúmali po 7-dňovom podávaní 400 mg dávok sofosbuviru u pacientov infikovaných HCV so stredným a závažným poškodením pečene (CPT triedy B a C). V porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene bola hodnota AUC<sub>0-24</sub> pre sofosbuvir vyššia o 126 % a 143 % u pacientov so stredným a závažným poškodením pečene, zatiaľ čo hodnota AUC<sub>0-24</sub> pre GS-331007 bola vyššia o 18 % a 9 %, v uvedenom poradí. Populačná farmakokinetická analýza u pacientov infikovaných HCV ukázala, že cirhóza nemala žiadny klinicky významný vplyv

na expozíciu sofosbuviru a GS-331007. U pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky sofosbuviru (pozri časť 4.2).

#### *Pediatrická populácia*

Expozície sofosbuviru a GS-331007 u dospelých vo veku 12 až < 18 rokov boli podobné ako u dospelých zo štúdií fázy 2 a 3 po podávaní sofosbuviru (400 mg). Farmakokinetika sofosbuviru a GS-331007 nebola stanovená u pediatrických pacientov vo veku < 12 rokov.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pre účinnosť z hľadiska rýchlej virologickej odpovede bolo preukázané, že je v korelácii s expozíciou sofosbuviru aj GS-331007. Pre žiadne z týchto entít však nebol získaný dôkaz toho, že by boli všeobecným zástupným ukazovateľom účinnosti (SVR12) pri terapeutickej dávke 400 mg.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V toxikologických štúdiách po opakovanom podávaní vykonávaných na potkanoch a psoch spôsobovali vysoké dávky diastereomerického zmesi v pomere 1:1 nežiaduce účinky na pečeň (u psov) a srdce (u potkanov) a gastrointestinálne reakcie (u psov). V štúdiách vykonávaných na hlodavcoch sa nepodarilo zistiť expozíciu sofosbuviru pravdepodobne z dôvodu vysokej esterázovej aktivity; avšak expozícia hlavnému metabolitu GS-331007 pri dávke spôsobujúcej nežiaduce účinky bola 29-násobne (u potkanov) a 123-násobne (u psov) vyššia než klinická expozícia pri dávke 400 mg sofosbuviru. V štúdiách chronickej toxicity pri expozíciách 9-násobne (u potkanov) a 27-násobne (u psov) vyšších než klinické expozície sa nepozorovali žiadne nálezy na pečeni ani na srdci.

Sofosbuvir nebol genotoxický v skupine testov *in vitro* ani *in vivo* testov vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie použitím lymfocytov z ľudskej periférnej krvi a *in vivo* testoch mikrojadier myši.

Štúdie karcinogenity vykonávané na myšiach a potkanoch nenaznačujú žiadny karcinogénny potenciál sofosbuviru podávaného v dávkach do 600 mg/kg/deň u myši a 750 mg/kg/deň u potkanov. Expozícia GS-331007 v týchto štúdiách bola až 30-násobne (u myši) a 15-násobne (u potkanov) vyššia než klinická expozícia pri dávke 400 mg sofosbuviru.

Sofosbuvir nemal žiadny vplyv na embryofetálnu životaschopnosť ani na plodnosť u potkanov a nebol teratogénny v štúdiách vývojovej toxicity vykonávaných na potkanoch a králikoch. U potkanov neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky na správanie, rozmnožovanie ani vývoj potomstva. V štúdiách vykonávaných na králikoch bola expozícia sofosbuviru 9-násobkom očakávanej klinickej expozície. V štúdiách vykonávaných na potkanoch nebolo možné určiť expozíciu sofosbuviru, ale hranice expozície určené na základe hlavného ľudského metabolitu boli 8- až 28-násobne vyššie než klinická expozícia pri podávaní 400 mg sofosbuviru.

Deriváty sofosbuviru boli prenášané cez placentu u gravidných potkanov a do mlieka dojčiacich potkanov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

manitol (E421)  
mikrokryštalická celulóza (E460(i))  
sodná soľ kroskarmelózy  
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)  
magnéziumstearát (E470b)

#### Obal tablety

polyvinylalkohol (E1203)

oxid titaničitý (E171)

makrogol 3350 (E1521)

mastenec (E553b)

žltý oxid železitý (E172)

#### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

#### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 roky.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tablety Sovaldi sa dodávajú vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahujúcich 28 filmom obalených tabliet so silikagélovým vysúšadlom a polyesterovým závitom.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balení: škatule obsahujúce 1 fľašu po 28 filmom obalených tabliet a škatule obsahujúce 84 filmom obalených tabliet (3 fľaše po 28 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. január 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE  
SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY  
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE  
SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA  
LIEKU**



## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **• Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
Aby bolo možné vyhodnotiť rekurenciu hepatocelulárneho karcinómu, výskyt ktorého sa spája s použitím lieku Sovaldi, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí vykonať a predložiť výsledky prospektívnej štúdie o bezpečnosti s použitím dát odvodených z kohorty dobre definovanej skupiny pacientov, podľa schváleného protokolu. Záverečná správa štúdie musí byť podaná do:	2. štvrtroku 2021

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE FIAŠE A ŠKATULE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sovaldi 400 mg filmom obalené tablety  
sofosbuvir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 filmom obalených tabliet  
84 (3 fľaše po 28) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/13/894/001 28 filmom obalených tabliet  
EU/1/13/894/002 84 (3 fľaše po 28) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sovaldi [iba vonkajší obal]

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

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

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Sovaldi 400 mg filmom obalené tablety sofosbuvir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Sovaldi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sovaldi
3. Ako užívať Sovaldi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sovaldi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je Sovaldi a na čo sa používa

Sovaldi obsahuje liečivo sofosbuvir a podáva sa na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 do 18 rokov.

Hepatitída C je vírusová infekcia pečene. Tento liek znižuje množstvo vírusu hepatitídy C v tele a postupom času odstraňuje vírus z krvi.

Sovaldi sa vždy užíva s inými liekmi. Samostatne nie je účinný. Zvyčajne sa užíva s:

- ribavirínom, alebo
- peginterferónom alfa a ribavirínom

Je veľmi dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre používateľa ostatných liekov, ktoré budete užívať so Sovaldi. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vašich liekov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sovaldi

#### Neužívajte Sovaldi

- Ak ste alergický na sofosbuvir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

→ Ak sa vás to týka, okamžite to oznámte vášmu lekárovi.

- **Ak teraz užívate niektoré z nasledujúcich liekov:**
  - **rifampicín a rifabutín** (antibiotiká používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy),
  - **Pubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum* – rastlinný liek používaný na liečbu depresie),
  - **karbamazepín, fenobarbital a fenytoín** (lieky používané na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov).

### Upozornenia a opatrenia

Sovaldi sa vždy užíva s inými liekmi (pozri časť 1 vyššie). Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- teraz užívate, alebo ste v posledných mesiacoch užívali liek amiodarón na liečbu nepravidelného srdcového rytmu (ak ste užívali tento liek, váš lekár možno zvaží alternatívnu liečbu),
- máte iné problémy s pečeňou než hepatitídu C, napríklad ak čakáte na transplantáciu pečene,
- máte v súčasnosti, alebo ste mali v minulosti, infekciu vírusom hepatitídy typu B, pretože váš lekár vás možno bude dôkladnejšie sledovať,
- máte problémy s obličkami. Ak máte závažné problémy s obličkami alebo ak podstupujete dialýzu obličiek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, pretože účinky Sovaldi neboli u pacientov so závažnými problémami s obličkami úplne preskúmané.

**Ihneď informujte svojho lekára**, ak užívate akékoľvek lieky na srdcové problémy a počas liečby sa u vás vyskytnú:

- dýchavičnosť alebo akékoľvek zhoršenie existujúcej dýchavičnosti
- točenie hlavy
- palpitácie (búšenie srdca)
- mdloby

### Krvné testy

Váš lekár vám pred liečbou so Sovaldi, počas nej a po nej vyšetří krv. Dôvodom je, aby váš lekár mohol:

- stanoviť aké iné lieky máte užívať spolu so Sovaldi a ako dlho,
- potvrdiť, že vaša liečba bola účinná a v tele sa už nenachádza vírus hepatitídy C.

### Deti a dospelí

**Nepodávajte** tento liek deťom do 12 rokov. Použitie Sovaldi u detí do 12 rokov sa doteraz neskúmalo.

### Iné lieky a Sovaldi

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa aj rastlinné lieky a lieky, ktoré ste dostali bez lekárskeho predpisu.

Warfarín a iné podobné lieky, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K, ktoré sa používajú na riedenie krvi. Váš lekár možno bude musieť zvýšiť frekvenciu krvných testov na kontrolu zrážanlivosti vašej krvi.

Sovaldi neužívajte najmä vtedy, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- oxkarbazepín (liek používaný na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov),
- modafinil (liek na liečbu ľudí s narkolepsiou, ktorý im pomáha zostať v bdelom stave).

A to preto, lebo môžu znížiť účinnosť Sovaldi.

**Povedzte svojmu lekárovi**, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- amiodarón, ktorý sa používa na liečbu nepravidelného srdcového tepu.

Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.



### **Tehotenstvo a antikoncepcia**

Tehotenstvu sa musí zabrániť pretože Sovaldi sa používa spolu s ribavirínom. Ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa. Preto ak existuje možnosť otehotnenia, musíte spolu s vaším partnerom dodržiavať pri sexuálnej aktivite špeciálne preventívne opatrenia.

- Sovaldi sa často používa spolu s ribavirínom. Ribavirín môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu. Preto je veľmi dôležité, aby ste vy (alebo vaša partnerka) počas tejto liečby **neotehotneli**.
- vy alebo váš partner/vaša partnerka musíte **pocas liečby a po jej skončení** používať účinnú metódu antikoncepcie. Je veľmi dôležité, aby ste si veľmi pozorne prečítali časť „Tehotenstvo“ v písomnej informácii pre používateľa ribavirínu. Spýtajte sa vášho lekára na účinnú antikoncepčnú metódu vhodnú pre vás.
- Ak vy alebo vaša partnerka otehotniete počas liečby so Sovaldi alebo v nasledujúcich mesiacoch po nej, musíte sa **okamžite skontaktovať so svojim lekárom**.

### **Dojčenie**

**Pocas liečby Sovaldi nesmiete dojčiť**. Nie je známe, či sofosbuvir, liečivo v Sovaldi, prechádza do ľudského materského mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Pri užívaní Sovaldi spolu s inými liekmi na liečbu infekcie hepatitídy C hlásili pacienti únavu, závrat, rozmazané videnie a zníženú pozornosť. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek z týchto vedľajších účinkov, neved'te vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani stroje.

## **3. Ako užívať Sovaldi**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Odporúčaná dávka**

Odporúčaná dávka je **jedna tableta jedenkrát denne** s jedlom. Váš lekár vám povie, ako dlho máte Sovaldi užívať.

Tabletu prehltnite celú. Tabletu nerozhryznite, nerozdrvte ani nedeľte, pretože má veľmi horkú chuť. Ak máte problémy s prehĺtaním tabliet, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Sovaldi sa má vždy užívať v kombinácii s inými liekmi na liečbu hepatitídy C.

Ak vraciate **do 2 hodín** po užití Sovaldi, užite ďalšiu tabletu. Ak vraciate **viac ako po 2 hodinách** po jeho užití, nemusíte užiť ďalšiu tabletu až do vašej nasledujúcej pravidelne naplánovanej tablety.

### **Ak užijete viac Sovaldi, ako máte**

Ak náhodne užijete viac než odporúčanú dávku, okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom alebo s najbližšou lekárskou pohotovosťou. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie vysvetliť, čo ste užili.

### **Ak zabudnete užiť Sovaldi**

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku tohto lieku.

Ak vynecháte dávku:

- **a zistíte to do 18 hodín** od času, kedy obvykle užívate Sovaldi, musíte užiť tabletu čo najskôr ako je to možné. Potom užite vašu nasledujúcu dávku v obvyklom čase.
- **a zistíte to 18 hodín alebo neskôr** od času, kedy obvykle užívate Sovaldi, počkajte a užite túto dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky tesne za sebou).

## **Neprestávajúce užívať Sovaldi**

**Neprestávajúce užívať tento liek**, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár. Je veľmi dôležité dokončiť celý cyklus liečby, aby bola čo najvyššia šanca vyliečiť infekciu vírusom hepatitídy C.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak užívate Sovaldi v kombinácii s iným liekom na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C (vrátane daklatasviru, simepreviru a ledipasviru) a amiodarónom (liekom používaným na liečbu srdcových problémov), môže sa u vás objaviť jeden alebo viacero z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- pomalý alebo nepravidelný srdcový rytmus alebo problémy srdcového rytmu
- dýchavičnosť alebo zhoršenie akejkoľvek existujúcej dýchavičnosti

Informujte svojho lekára alebo lekárnik, ak počas liečby spozorujete akýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov.

Keď užívate Sovaldi s ribavirínom alebo s peginterferónom alfa aj ribavirínom, môže sa u vás vyskytnúť jeden alebo viacero z vedľajších účinkov uvedených nižšie:

### **Veľmi časté vedľajšie účinky**

*(môžu postihnúť viac než 1 z 10 osôb)*

- horúčka, triaška, príznaky podobné chrípke
- hnačka, napínanie na vracanie (nevoľnosť), vracanie
- problémy so spánkom (nespavosť)
- pocit únavy a podráždenosti
- bolesť hlavy
- vyrážky, svrbenie kože
- strata chuti do jedla
- pocit závratu
- bolesť svalov, bolesť kĺbov
- dýchavičnosť, kašeľ

*Krvné testy môžu tiež ukázať:*

- nízky počet červených krviniek (anémia); príznaky môžu zahŕňať pocit únavy, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri námahe
- nízky počet bielych krviniek (neutropénia); príznaky môžu zahŕňať viac infekčných ochorení než obvykle vrátane horúčky a triašky, alebo bolesti v hrdle alebo vredov v ústach
- nízky počet krvných doštičiek
- zmeny v pečeni (prejavujú sa ako zvýšené množstvá látky nazývanej bilirubín v krvi)

### **Časté vedľajšie účinky**

*(môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)*

- zmeny nálady, pocit depresie, úzkosti a nepokoja
- rozmazané videnie
- silné bolesti hlavy (migréna), strata pamäte, strata koncentrácie
- pokles telesnej hmotnosti
- dýchavičnosť pri námahe
- nepríjemný pocit v bruchu, zápcha, sucho v ústach, zažívacie ťažkosti, spätný tok žalúdočnej kyseliny
- vypadávanie a rednutie vlasov
- suchá koža
- bolesť chrbta, svalové kŕče

- bolesť v hrudi, pocit slabosti
- nádcha (nazofaryngitída)

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, obráťte sa na svojho lekára.

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### 5. Ako uchovávať Sovaldi

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po {EXP}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### Čo Sovaldi obsahuje

- **Liečivo je** sofosbuvir. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru.
- **Ďalšie zložky sú**  
*Jadro tablety:*  
 manitol, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný oxid kremičitý bezvodý, magnéziumstearát.  
  
*Obal tablety:*  
 polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastenec, žltý oxid železitý.

#### Ako vyzerá Sovaldi a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú žlté tablety kapsulovitého tvaru, ktoré majú na jednej strane vtláčene označenie „GSI“ a na druhej strane „7977“.

Každá fľaša obsahuje silikagélové vysúšadlo (sušiaca látka), ktoré sa musí uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet. Silikagélové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo v nádobke a nesmie sa prehltnúť.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balení: škatule obsahujúce 1 fľašu po 28 filmom obalených tabliet a 84 filmom obalených tabliet (3 fľaše po 28 filmom obalených tabliet). Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC  
 Carrigtohill  
 County Cork, T45 DP77  
 Írsko

**Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.