

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sovaldi 400 mg potahované tablety
Sovaldi 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sovaldi 400 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg.

Sovaldi 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Sovaldi 400 mg potahované tablety

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

Sovaldi 200 mg potahované tablety

Žluté oválné potahované tablety o velikosti přibližně 15 mm x 8 mm, s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sovaldi je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Sovaldi u dospělých je jedna 400mg tableta užívaná perorálně jednou denně s jídlem (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Sovaldi u pediatrických pacientů ve věku od 3 let závisí na tělesné hmotnosti (podrobnosti viz tabulka 2). Přípravek Sovaldi se má užívat s jídlem (viz bod 5.2).

Přípravek Sovaldi ve formě perorálních granulí je dostupný k léčbě chronické infekce HCV u pediatrických pacientů ve věku od 3 let, kteří mají potíže s polykáním potahovaných tablet. Viz souhrn údajů o přípravku pro Sovaldi 150 mg nebo 200 mg obalené granule v sáčku.

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

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

Populace pacientů*	Léčba	Trvání léčby
Dospělí pacienti s CHC genotypu 1, 4, 5 nebo 6	Sovaldi + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 týdnů ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirin ^c Pouze pro použití u pacientů, pro které není léčba peginterferonem alfa vhodná nebo kteří ji netolerují (viz bod 4.4)	24 týdnů
Dospělí a pediatrickí pacienti ve věku od 3 let s CHC genotypu 2	Sovaldi ^d + ribavirin ^{c, e}	12 týdnů ^b
Dospělí pacienti s CHC genotypu 3	Sovaldi + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 týdnů ^b
	Sovaldi + ribavirin ^c	24 týdnů
Pediatrickí pacienti ve věku od 3 let s CHC genotypu 3	Sovaldi ^d + ribavirin ^e	24 týdnů
Dospělí pacienti s CHC čekající na transplantaci jater	Sovaldi + ribavirin ^c	Až do transplantace jater ^f

* Zahnuje pacienty současně infikované virem lidské imunodeficiency (HIV).

- Pro dříve léčené pacienty infikované HCV genotypu 1 neexistují žádné údaje pro kombinaci přípravku Sovaldi, ribavirinu a peginterferonu alfa (viz bod 4.4).
- Je třeba zvážit možné prodloužení léčby na dobu delší než 12 týdnů, a to až na 24 týdnů, zejména u podskupin, které se vyznačují jedním nebo více faktory historicky spojenými s nižší mírou odpovědi na léčbu založenou na interferonu (např. pokročilá fibróza/cirhóza, vysoká výchozí virová koncentrace, černošské etnikum, genotyp IL28B jiný než CC, předchozí nulová odpověď na léčbu peginterferonem alfa a ribavirinem).
- Dospělí: ribavirin podle tělesné hmotnosti (< 75 kg = 1 000 mg a ≥ 75 kg = 1 200 mg); podávaný perorálně spolu s jídlem rozdělený do dvou dávek.
- Doporučení pro dávkování přípravku Sovaldi podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku od 3 let viz tabulka 2.
- Doporučení pro dávkování ribavirinu podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku od 3 let viz tabulka 3.
- Viz bod Zvláštní skupiny pacientů – Pacienti čekající na transplantaci jater níže.

Tabulka 2: Dávkování pro pediatrické pacienty ve věku od 3 let, kteří užívají přípravek Sovaldi ve formě tablet*

Tělesná hmotnost (v kg)	Dávkování Sovaldi ve formě tablet	Denní dávka sofosbuviru
≥35	jedna 400mg tableta jednou denně nebo dvě 200mg tablety jednou denně	400 mg/den
17 až <35	jedna tableta 200 mg jednou denně	200 mg/den

* Přípravek Sovaldi je k dispozici také ve formě granulí k použití u pediatrických pacientů s CHC ve věku od 3 let (viz bod 5.1). U pacientů s tělesnou hmotností <17 kg se nedoporučuje užívání tablet. Viz souhrn údajů o přípravku pro Sovaldi 150 mg nebo 200 mg ve formě granulí.

U pediatrických pacientů ve věku od 3 let se doporučuje následující dávkování ribavirinu, kdy je ribavirin rozdělen do dvou denních dávek a podáván s jídlem:

Tabulka 3: Pokyny pro dávkování ribavirinu při podávání v kombinaci s přípravkem Sovaldi pediatrickým pacientům ve věku od 3 let infikovaným HCV

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

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

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

Úprava dávkování u dospělých

Snížení dávky přípravku Sovaldi se nedoporučuje.

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

Pokud se u pacienta vyskytne závažný nežádoucí účinek, který potenciálně souvisí s ribavirinem, je nutné dávku ribavirinu upravit nebo v příslušných případech ribavirin přestat podávat, dokud nežádoucí účinek neustoupí nebo se nezmírní. Tabulka 4 uvádí pokyny pro úpravu dávkování a přerušování podávání přípravku na základě koncentrace hemoglobinu a kardiální funkce pacienta.

Tabulka 4: Pokyny pro úpravu dávkování ribavirinu při současném podávání s přípravkem Sovaldi u dospělých

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

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

Úprava dávkování u pediatrických pacientů ve věku od 3 let

Snížení dávky přípravku Sovaldi se nedoporučuje.

Pokud se u pacienta vyskytne závažný nežádoucí účinek, který potenciálně souvisí s ribavirinem, je nutné dávku ribavirinu upravit nebo v příslušných případech ribavirin přestat podávat, dokud nežádoucí účinek neustoupí nebo se nezmírní. Pokyny pro úpravu dávky nebo ukončení podávání naleznete v souhrnu údajů o přípravku obsahujícího ribavirin.

Přerušování léčby

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

Zvracení a vynechání dávky

Pacienty je třeba poučit, že pokud budou zvracet do 2 hodin po užití přípravku, mají užít další dávku. Jestliže budou zvracet za více než 2 hodiny po užití přípravku, není potřebná další dávka. Tato

doporučení vycházejí z absorpční kinetiky sofosbuviru a GS-331007, podle které se většina dávky absorbuje do 2 hodin po podání.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování přípravku Sovaldi.

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (*End Stage Renal Disease*, ESRD) vyžadujícím hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Sovaldi může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

Pacienti čekající na transplantaci jater

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

Dospělí pacienti po transplantaci jater

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

Pediatrická populace ve věku <3 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Sovaldi u pediatrické populace ve věku do 3 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je třeba poučit, že tablety je nutno polykat celé. Potahované tablety se nemají kousat ani drtit, protože léčivá látka má hořkou chuť. Tablety se mají užívat s jídlem (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné informace

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

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem byly pozorovány život ohrožující případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Bradykardie obecně nastala během hodin až dnů, ale byly pozorovány případy s delší dobou do nástupu, většinou v období do 2 týdnů po zahájení léčby HCV.

Amiodaron má být u pacientů užívajících přípravek Sovaldi používán pouze tehdy, jestliže jiná alternativní antiarytmická léčba není tolerována nebo je kontraindikována.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti podstoupili monitorování srdeční funkce s hospitalizací po dobu prvních 48 hodin po zahájení souběžného podání, poté má probíhat ambulantní monitorování nebo monitorování srdečního tepu prováděné pacientem, a to každý den po dobu nejméně prvních 2 týdnů léčby.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu má být výše popsaným způsobem monitorována srdeční funkce i u pacientů, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahajují léčbu přípravkem Sovaldi.

Všichni pacienti, kteří souběžně užívají nebo v nedávné době užívali amiodaron, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Současná infekce HCV/HBV (virus hepatitidy B)

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

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

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

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

Léčba pacientů infikovaných HCV genotypu 5 nebo 6

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

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

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

Současné používání s jinými přímo účinkujícími antivirotyky proti HCV

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

Těhotenství a současné používání přípravku s ribavirinem

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

Užívání se středně silnými induktory P-gp

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

Použití u pacientů s diabetem mellitem

U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antivirotyky dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antivirotyky, je třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antivirotyky je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu.

Porucha funkce ledvin

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů s ESRD vyžadujícím hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Sovaldi může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). Při použití přípravku Sovaldi v kombinaci s ribavirinem nebo peginterferonem alfa/ribavirinem u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min si prostudujte rovněž souhrn údajů o přípravku pro ribavirin (viz také bod 5.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor. Po perorálním podání přípravku Sovaldi je sofosbuvir rychle absorbován, má extenzivní metabolismus prvního průchodu játry a intestinální metabolismus. Intracelulární hydrolytické štěpení prekurzoru katalyzované enzymy, včetně karboxylesterázy 1, a sekvenční fosforylace, která je katalyzovaná nukleotidovými kinázami, vedou ke vzniku farmakologicky aktivního trifosfátového analogu uridinu. V oběhu převládající, neúčinný metabolit GS-331007, který představuje více než 90 % systémové lékové expozice, je vytvářen sekvenčními dráhami a paralelními dráhami vzhledem k tvorbě aktivního metabolitu. Výchozí sloučenina sofosbuvir představuje přibližně 4 % lékové systémové expozice (viz bod 5.2). Ve studiích klinické farmakologie byl pro účely farmakokinetické analýzy sledován jak sofosbuvir, tak i GS-331007.

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

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

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

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

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

Vliv léčby přímo působícími antivirotyky na léky metabolizované játry

Farmakokinetika léků, které jsou metabolizovány játry (např. imunosupresivní látky, jako jsou inhibitory kalcineurinu), může být ovlivněna změnami funkce jater během léčby přímo působícími antivirotyky souvisejícími s clearance viru HCV.

Jiné interakce

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

Tabulka 5: Interakce mezi přípravkem Sovaldi a jinými léčivými přípravky

Léčivá látka podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
ANALEPTIKA		
Modafinil	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Očekává se, že současné podávání přípravku Sovaldi s modafinilem snižuje koncentraci sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Sovaldi. Současné podávání se nedoporučuje.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Účinek na koncentrace amiodaronu a sofosbuviru není znám.	Souběžné podávání amiodaronu s režimem obsahujícím sofosbuvir může vést k závažné symptomatické bradykardii. Použijte pouze tehdy, není-li k dispozici jiná alternativa. Při podávání tohoto léčivého přípravku s přípravkem Sovaldi se doporučuje pečlivé sledování (viz body 4.4 a 4.8).
ANTIKOAGULANCIA		
Antagonisté vitamínu K	Interakce nebyla studována.	Doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K, a to vzhledem ke změnám jaterní funkce během léčby přípravkem Sovaldi.
ANTIKNVULZIVA		
Fenobarbital Fenytoin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Přípravek Sovaldi je kontraindikován s fenobarbitalem a fenytoinem (viz bod 4.3).
Karbamazepin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NA) (Indukce P-gp)	Sovaldi je kontraindikován s karbamazepinem (viz bod 4.3).
Oxkarbazepin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Očekává se, že současné podávání přípravku Sovaldi s oxkarbazepinem snižuje koncentraci sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Sovaldi. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY		
Rifampicin ^f (600 mg jednorázová dávka)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NA) (Indukce P-gp)	Přípravek Sovaldi je kontraindikován s rifampicinem (viz bod 4.3).

Léčivá látka podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
Rifabutin	<p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA)</p> <p>GS 331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA)</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	Při současném podávání s rifabutinem se nevyžaduje úprava dávky přípravku Sovaldi.
Rifapentin	<p>Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	Očekává se, že současné podávání přípravku Sovaldi s rifapentinem snižuje koncentraci sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Sovaldi. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Přípravky obsahující třezalku tečkovanou	<p>Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	Přípravek Sovaldi je kontraindikován s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (viz bod 4.3).
ANTIVIROTIKA PROTI HCV: INHIBITORY HCV PROTEÁZY		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	<p>Interakce nebyla studována. Očekává se: ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV nebo BOC)</p>	Neexistují údaje o lékových interakcích při současném podávání přípravku Sovaldi s boceprevirem nebo telaprevirem.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon ^f (Udržovací terapie methadonem [30 až 130 mg/denně])	<p><i>R-methadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-methadon</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a methadonu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani methadonu.

Léčivá látka podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
IMUNOSUPPRESIVA		
Cyklosporin ^c (600 mg jednorázová dávka)	<p><i>Cyklosporin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)</p>	Při zahájení současného podávání sofosbuviru a cyklosporinu se nevyžaduje úprava dávkování. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky cyklosporinu.
Takrolimus ^c (5 mg jednorázová dávka)	<p><i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)</p>	Při zahájení současného podávání sofosbuviru a takrolimu se nevyžaduje úprava dávkování. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky takrolimu.
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY		
Efavirenz ^f (600 mg jednou denně) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a efavirenzu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani efavirenzu.
Emtricitabin ^f (200 mg jednou denně) ^d	<p><i>Emtricitabin</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a emtricitabinu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani emtricitabinu.

Léčivá látka podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
Tenofovir-disoproxil ^f (245 mg jednou denně) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a tenofovir-disoproxil se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani tenofovir-disoproxil.
Rilpivirin ^f (25 mg jednou denně)	<p><i>Rilpivirin</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a rilpivirinu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani rilpivirinu.
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY PROTEÁZ HIV		
Darunavir potencovaný ritonavirem ^f (800/100 mg jednou denně)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)</p>	Při současném podávání sofosbuviru a darunaviru se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani darunaviru (potencovaného ritonavirem).
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY INTEGRÁZY		
Raltegravir ^f (400 mg dvakrát denně)	<p><i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a raltegraviru se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani raltegraviru.

Léčivá látka podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Norgestimát/ethinylestradiol	<p><i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Ethinylestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a norgestimátu/ethinylestradiolu se nevyžaduje úprava dávkování norgestimátu/ethinylestradiolu.

NA = není dostupné/neuplatňuje se

- Průměrný poměr (90% CI) farmakokinetických parametrů současně podávaných přípravků s/bez sofosbuviru a průměrný poměr farmakokinetických parametrů sofosbuviru a GS-331007 s/bez současně podávaného přípravku. Žádný účinek = 1,00
- Všechny studie interakcí jsou prováděné u zdravých dobrovolníků
- Porovnání založené na historických údajích
- Podáván jako Atripla
- Hranice bioekvivalence 80 %-125 %
- Hranice ekvivalence 70 %-143 %

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

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

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

Podávání přípravku Sovaldi v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

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

Kojení

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

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti u dospělých

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

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

Frekvence	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infekce a infestace:</i>		
Časté	nazofaryngitida	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>		
Velmi časté	snížená koncentrace hemoglobinu	anemie, neutropenie, snížený počet lymfocytů, snížený počet trombocytů
Časté	anemie	
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>		
Velmi časté	snížená chuť k jídlu ^d	snížená chuť k jídlu
Časté		snížená tělesná hmotnost
<i>Psychiatrické poruchy:</i>		
Velmi časté	insomnie	insomnie
Časté	deprese	deprese, úzkost, neklid
<i>Poruchy nervového systému:</i>		
Velmi časté	bolest hlavy	závratě, bolest hlavy
Časté	poruchy pozornosti	migréna, zhoršení paměti, poruchy pozornosti

Frekvence	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Poruchy oka:</i>		
Časté		rozmazané vidění
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>		
Velmi časté		dušnost, kašel
Časté	dušnost, námahová dušnost, kašel	námahová dušnost
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>		
Velmi časté	nauzea	průjem, nauzea, zvracení
Časté	diskomfort v oblasti břicha, zácpa, dyspepsie	zácpa, sucho v ústech, gastroezofageální reflux
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>		
Velmi časté	zvýšená hladina bilirubinu v krvi	zvýšená hladina bilirubinu v krvi
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>		
Velmi časté		vyrážka, pruritus
Časté	alopecie, suchá kůže, pruritus	alopecie, suchá kůže
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>		
Velmi časté		artralgie, myalgie
Časté	artralgie, bolest zad, svalové spasmy, myalgie	bolest zad, svalové spasmy
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>		
Velmi časté	únava, podrážděnost	zimnice, únava, onemocnění podobné chřipce, podrážděnost, bolest, pyrexie
Časté	pyrexie, astenie	bolest na hrudi, astenie

a SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. Snížená chuť k jídlu byla identifikována jako nežádoucí účinek pro přípravek Sovaldi v kombinaci s perorálním roztokem ribavirinu u pediatrických pacientů ve věku od 3 do <12 let

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční arytmie

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády (viz body 4.4 a 4.5).

Poruchy kůže

Frekvence není známo: Stevensův-Johnsonův syndrom

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Současná infekce HIV/HCV

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

Pacienti čekající na transplantaci jater

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Sofosbuvir byl podáván po dobu 12 týdnů ve fixní kombinované dávce s ledipasvirem 18 pacientům s CHC genotypu 1 a těžkou poruchou funkce ledvin v otevřené studii (studie 0154). Bezpečnost sofosbuviru ve fixní kombinované dávce buď s ledipasvirem, nebo s velpatasvirem byla zkoumána u 154 pacientů s ESRD vyžadujícím dialýzu (studie 4062 a studie 4063). V tomto uspořádání je expozice metabolitu sofosbuviru GS-331007 20krát zvýšená a překračuje hladiny, u nichž byly v preklinických studiích pozorovány nežádoucí účinky. V tomto omezeném souboru klinických

bezpečnostních údajů nebyl výskyt nežádoucích účinků ani úmrtí oproti výskytu předpokládanému u pacientů s ESRD zřetelně zvýšený.

Dospělí pacienti po transplantaci jater

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

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Sovaldi u pediatrických pacientů ve věku od 3 let byly založeny na údajích od 106 pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Sovaldi a ribavirinem po dobu 12 týdnů (pacienti s genotypem 2) a 24 týdnů (pacienti s genotypem 3) v otevřené klinické studii fáze 2. Nebyly identifikovány žádné nežádoucí účinky specifické pro přípravek Sovaldi. Zjištěné nežádoucí účinky obecně odpovídaly nežádoucím účinkům zjištěným v klinických studiích přípravku Sovaldi plus ribavirinu u dospělých (viz tabulka 6). Snížená chuť k jídlu byla pozorována jako velmi častý nežádoucí účinek pro přípravek Sovaldi při podávání v kombinaci s ribavirinem ve formě perorálního roztoku u pediatrických pacientů ve věku od 3 do <12 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika; ATC kód: J05AP08

Mechanismus účinku

Sofosbuvir je inhibitor RNA-polymerázy NS5B HCV všech genotypů závislé na RNA, která je nezbytná pro replikaci viru. Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor, který je intracelulárně metabolizován na farmakologicky aktivní trifosfátový analog uridinu (GS-461203), který může být inkorporován do HCV RNA polymerázou NS5B a účinkuje jako ukončovací sekvence (terminátor) řetězce. Při biochemických testech způsoboval metabolit GS-461203 inhibici polymerázové aktivity

rekombinantní polymerázy NS5B genotypů HCV 1b, 2a, 3a a 4a, přičemž hodnota 50% inhibiční koncentrace (IC_{50}) byla v rozmezí od 0,7 do 2,6 $\mu\text{mol/l}$. GS-461203 (aktivní metabolit sofosbuviru) není inhibitorem lidské DNA ani RNA polymerázy ani inhibitor mitochondriální RNA polymerázy.

Antivirová aktivita

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

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

Rezistence

V buněčné kultuře

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

V klinických studiích - dospělí

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

Dvě substituce v NS5B, a to L159F a V321A, byly zjištěny ve vzorcích získaných při relapsu po léčbě u více pacientů infikovaných HCV genotypu 3 v klinických studiích fáze 3. Nebyl zjištěn žádný posun ve fenotypové citlivosti na sofosbuvir nebo ribavirin u izolátů pacientů s těmito substitucemi. Kromě toho byly během léčby zjištěny hlubokým sekvenováním substituce S282R a L320F u jednoho pacienta před transplantací s částečnou odpovědí na léčbu. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Účinky výchozího polymorfismu HCV na výsledek léčby

Dospělá populace

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

Pediatrická populace

Přítomnost NS5B RAV neměla vliv na výsledek léčby; všichni pacienti s RAV na nukleosidový inhibitor NS5B ve výchozím stavu dosáhli SVR po léčbě sofosbuvirem.

Zkřížená rezistence

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

Dosud neléčení dospělí pacienti - NEUTRINO (studie 110)

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

Medián věku léčených pacientů (n = 327) byl 54 let (rozmezí: 19 až 70); 64 % pacientů byli muži, 79 % byli běloši, 17 % byli černoši, 14 % byli Hispánci nebo Latinoameričané, průměrný index tělesné hmotnosti byl 29 kg/m² (rozmezí: 18 až 56 kg/m²), 78 % mělo výchozí hladinu HCV RNA vyšší než 6 log₁₀ IU/ml, 17 % mělo cirhózu a 89 % mělo HCV genotypu 1 a 11 % mělo HCV genotyp 4, 5 nebo 6. Tabulka 7 uvádí míry odpovědí ve skupině léčené sofosbuvirem, peginterferonem alfa a ribavirinem.

Tabulka 7: Míry odpovědí ve studii NEUTRINO

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

- a. Jmenovatelem hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

Míry odpovědí pro vybrané podskupiny jsou uvedené v tabulce 8.

Tabulka 8: Míry SVR12 pro vybrané podskupiny ve studii NEUTRINO

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

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

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

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

Dosud neléčení dospělí - FISSION (studie 1231)

FISSION byla randomizovaná, otevřená studie s aktivní kontrolou, která hodnotila 12 týdnů léčby sofosbuvirem a ribavirinem v porovnání s 24 týdny léčby peginterferonem alfa 2a a ribavirinem u dosud neléčených pacientů s infekcí HCV genotypů 2 nebo 3. Dávky ribavirinu používané ve skupině se sofosbuvirem a ribavirinem byly 1 000-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti a ve skupině s peginterferonem alfa 2a a ribavirinem 800 mg/den bez ohledu na tělesnou hmotnost. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 a stratifikováni podle cirhózy (přítomnost oproti nepřítomnosti), genotypu HCV (2 oproti 3) a výchozí hladiny HCV RNA (< 6 log₁₀ IU/ml oproti ≥ 6 log₁₀ IU/ml). Pacienti s genotypem HCV 2 nebo 3 byly zařazeny v přibližném poměru 1:3.

Medián věku léčených pacientů (n = 499) byl 50 let (rozmezí: 19 až 77), 66 % pacientů byli muži, 87 % byli běloši, 3 % byli černoši, 14 % byli Hispánci nebo Latinoameričané, průměrný index tělesné hmotnosti byl 28 kg/m² (rozmezí: 17 až 52 kg/m²) 57 % mělo výchozí hladinu HCV RNA vyšší než 6 log₁₀ IU/ml, 20 % mělo cirhózu a 72 % mělo HCV genotypu 3. Tabulka 9 uvádí míry odpovědí ve skupině léčené sofosbuvirem a ribavirinem a ve skupině léčené peginterferonem alfa a ribavirinem.

Tabulka 9: Míry odpovědí ve studii FISSION

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

- a. Analýza účinnosti zahrnuje 3 pacienty s rekombinantní HCV infekcí genotypu 2/1.
b. Jmenovatelem hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
c. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

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

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

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

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

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

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

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

Medián věku léčených pacientů (n = 278) byl 54 let (rozmezí: 21 až 75), 54 % pacientů byli muži, 91 % byli běloši, 5 % byli černoši, 11 % byli Hispánci nebo Latinoameričané, průměrný index tělesné hmotnosti byl 28 kg/m² (rozmezí: 18 až 53 kg/m²), 70 % mělo výchozí hladinu HCV RNA vyšší než 6 log₁₀ IU/ml, 16 % mělo cirhózu a 49 % mělo HCV genotypu 3. Podíly pacientů, kteří netolerují léčbu interferonem, pro které léčba interferonem není vhodná nebo kteří odmítají léčbu interferonem, byly 9 %, 44 %, resp. 47 %. Většina pacientů dříve neuzívala žádnou léčbu HCV (81,3 %). Tabulka 11 uvádí míry odpovědí ve skupině léčené sofosbuvirem a ribavirinem a ve skupině užívající placebo.

Tabulka 11: Míry odpovědí ve studii POSITRON

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

- a. Jmenovatelem hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

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

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

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

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

Dříve léčení dospělí pacienti - FUSION (studie 108)

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

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

Tabulka 13: Míry odpovědí ve studii FUSION

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

- a. Analýza účinnosti zahrnuje 6 pacientů s rekombinantní infekcí HCV genotypu 2/1.
b. Jmenovatelem hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
c. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

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

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

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

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

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

Medián věku léčených pacientů (n = 419) byl 51 let (rozmezí: 19 až 74), 60 % pacientů byli muži, medián indexu tělesné hmotnosti byl 25 kg/m² (rozmezí: 17 až 44 kg/m²), průměrná výchozí hladina HCV RNA byla 6,4 log₁₀ IU/ml, 21 % mělo cirhózu, 78 % mělo HCV genotypu 3 a u 65 % došlo dříve k relapsu. Tabulka 15 uvádí míry odpovědi ve skupině léčené sofosbuvirem a ribavirinem po dobu 12 týdnů a 24 týdnů.

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

Tabulka 15: Míry odpovědí ve studii VALENCE

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

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

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

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

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

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

Shoda SVR12 a SVR24

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

Klinická účinnost a bezpečnost u zvláštních skupin pacientů

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

Sofosbuvir byl studován v otevřené klinické studii hodnotící bezpečnost a účinnost 12 nebo 24týdenní léčby sofosbuvirem a ribavirinem u pacientů s chronickou hepatitidou C genotypu 1, 2 nebo 3 současně infikovaných HIV-1. Pacienti s genotypem 2 a 3 byli buď dosud neléčení nebo dříve léčení, zatímco pacienti s genotypem 1 byli dosud neléčení. Délka léčby byla 12 týdnů u dosud neléčených pacientů s HCV infekcí genotypu 2 nebo 3 a 24 týdnů u dříve léčených pacientů s HCV infekcí genotypu 3 a rovněž u pacientů s HCV infekcí genotypu 1. Pacienti užívali 400 mg sofosbuviru a ribavirin podle tělesné hmotnosti (pacienti s tělesnou hmotností < 75 kg užívali 1 000 mg, pacienti s tělesnou hmotností ≥ 75 kg užívali 1 200 mg). Pacienti buď neužívali antiretrovirovou léčbu při počtu CD4+ buněk > 500 buněk/mm³, nebo měli virologicky potlačený HIV-1 při počtu CD4+ buněk > 200 buněk/mm³. 95 % pacientů dostávalo v době nábory antiretrovirovou léčbu. Předběžné údaje o SVR12 jsou k dispozici u 210 pacientů.

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

Tabulka 17: Míry odpovědí ve studii PHOTON-1

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

- a. Jmenovatelem hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

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

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

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

TN = dosud neléčení; TE = dříve léčení.

Dospělí pacienti čekající na transplantaci jater – studie 2025

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

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

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

- a. Hodnotitelní pacienti jsou definováni jako ti, kteří dosáhli určeného časového bodu v době předběžné analýzy.
b. pTVR: virologická odpověď po transplantaci (hladina HCV RNA < LLOQ 12 týdnů po transplantaci).

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

Dospělí pacienti po transplantaci jater – studie 0126

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

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

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

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

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

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

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

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

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

c. Souhrn údajů z obou studií.

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

Populace pacientů (Číslo/název studie)	Režim/trvání léčby	Podskupina	Míra SVR12 v % (n/N)
Dosud neléčení pacienti (FISSION)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	95 % (69/73)
		Bez cirhózy	97 % (59/61)
		S cirhózou	83 % (10/12)
Pacienti, kteří netolerují léčbu interferonem, pro které léčba interferonem není vhodná nebo kteří odmítají léčbu interferonem (POSITRON)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	93 % (101/109)
		Bez cirhózy	92 % (85/92)
		S cirhózou	94 % (16/17)
Dříve léčení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	82 % (32/39)
		Bez cirhózy	90 % (26/29)
		S cirhózou	60 % (6/10)
Dosud neléčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	97 % (31/32)
		Bez cirhózy	97 % (29/30)
		S cirhózou	100 % (2/2)
Dříve léčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	90 % (37/41)
		Bez cirhózy	91 % (30/33)
		S cirhózou	88 % (7/8)
Dříve léčení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 16 týdnů	Celkem	89 % (31/35)
		Bez cirhózy	92 % (24/26)
		S cirhózou	78 % (7/9)
Dosud neléčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	88 % (23/26)
		Bez cirhózy	88 % (22/25)
		S cirhózou	100 % (1/1)
Dříve léčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem ^a	93 % (14/15)
		Bez cirhózy ^a	92 % (12/13)
		S cirhózou ^a	100 % (2/2)
Dosud neléčení pacienti (ELECTRON ^b a PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem ^c	96 % (25/26)
Dříve léčení pacienti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem	96 % (22/23)
		Bez cirhózy	100 % (9/9)
		S cirhózou	93 % (13/14)

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

a. Tyto údaje jsou předběžné.

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

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

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

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

Populace pacientů (Číslo/název studie)	Režim/trvání léčby	Podskupina	Míra SVR12 v % (n/N)
Dříve léčení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 16 týdnů	Celkem	62 % (39/63)
		Bez cirhózy	63 % (25/40)
		S cirhózou	61 % (14/23)
Dosud neléčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem	93 % (98/105)
		Bez cirhózy	94 % (86/92)
		S cirhózou	92 % (12/13)
Dříve léčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem	77 % (112/145)
		Bez cirhózy	85 % (85/100)
		S cirhózou	60 % (27/45)
Dosud neléčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	67 % (28/42)
		Bez cirhózy	67 % (24/36)
		S cirhózou	67 % (4/6)
Dříve léčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem ^a	92 % (12/13)
		Bez cirhózy ^a	100 % (8/8)
		S cirhózou ^a	80 % (4/5)
Dosud neléčení pacienti (ELECTRON ^b a PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem ^c	97 % (38/39)
Dříve léčení pacienti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem	83 % (20/24)
		Bez cirhózy	83 % (10/12)
		S cirhózou	83 % (10/12)

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

a. Tyto údaje jsou předběžné.

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

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

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

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

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Studie 0154 byla otevřená klinická studie, ve které se hodnotily bezpečnost a účinnost 24 týdnů léčby sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem u 20 pacientů infikovaných HCV s genotypem 1 nebo 3 a s těžkou poruchou funkce ledvin nevyžadující dialýzu. Po léčbě sofosbuvirem 200 mg nebo 400 mg v kombinaci s ribavirinem byla hodnota SVR12 u pacientů s ESRD 40 %, resp. 60 %. Bezpečnost a účinnost 12týdenní léčby ledipasvirem/sofosbuvirem u 18 pacientů infikovaných HCV s genotypem 1 a s těžkou poruchou funkce ledvin nevyžadující dialýzu byla zkoumána rovněž ve studii 0154. Ve výchozím stavu měli dva pacienti cirhózu a průměrná eGFR byla 24,9 ml/min (rozmezí: 9,0-39,6). SVR12 bylo dosaženo u 100 % (18/18) pacientů léčených ledipasvirem/sofosbuvirem.

Studie 4063 byla otevřená studie, ve které se hodnotila fixní kombinace dávek sofosbuviru a ledipasviru u 95 pacientů s infekcí HCV a s ESRD vyžadujícím dialýzu. Hodnoty SVR ve skupinách léčených ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 8, 12 a 24 týdnů byla 93 % (42/45), 100 % (31/31), resp. 79 % (15/19). U žádného ze sedmi pacientů, u kterých nebylo dosaženo SVR12, nedošlo k virologickému selhání ani k relapsu.

Studie 4062 byla otevřená studie, ve které se hodnotila fixní kombinace dávek sofosbuviru a velpatasviru u 59 pacientů s infekcí HCV a s ESRD vyžadujícím dialýzu. Hodnota SVR byla 95 % (56/59); ze tří pacientů, u kterých nebylo dosaženo SVR12, jeden pacient dokončil léčbu sofosbuvirem s velpatasvirem a došlo u něj k relapsu.

Pediatrická populace

Účinnost přípravku obsahujícího sofosbuvir u pacientů infikovaných HCV ve věku od 3 let byla hodnocena v otevřené klinické studii fáze 2, do níž bylo zařazeno 106 pacientů s chronickou infekcí HCV genotypu 2 (n = 31) nebo genotypu 3 (n = 75). Pacienti s infekcí HCV genotypu 2 nebo 3 byli ve studii léčeni sofosbuvirem s ribavirinem po dobu 12, resp. 24 týdnů.

Pacienti ve věku 12 až <18 let:

Sofosbuvir byl hodnocen u 52 pacientů ve věku od 12 do <18 let s infekcí HCV genotypu 2 (n = 13) nebo genotypu 3 (n = 39). Medián věku byl 15 let (rozmezí: 12 až 17 let); 40 % z těchto pacientů byly dívky; 90 % byli běloši, 4 % byli černoši a 2 % byli Asiaté; 4 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 60,4 kg (rozmezí: 29,6 až 75,6 kg); 17 % bylo již dříve léčených; 65 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; a u žádného pacienta nebyla známa cirhóza. Většina pacientů (69 %) byla infikována vertikálním přenosem.

Celková míra SVR12 byla 98 % (100 % [13/13] u pacientů genotypu 2 a 97 % [38/39] u pacientů genotypu 3). U žádného pacienta nedošlo během léčby k virologickému selhání nebo relapsu; jeden pacient s infekcí HCV genotypu 3 dosáhl SVR4, nedostavil se však na návštěvu SVR12.

Pacienti ve věku 6 až <12 let:

Sofosbuvir byl hodnocen u 41 pacientů ve věku od 6 do <12 let s infekcí HCV genotypu 2 (n = 13) nebo genotypu 3 (n = 28). Medián věku byl 9 let (rozmezí: 6 až 11 let); 73 % pacientů byly dívky; 71 % byli běloši a 20 % byli Asiaté; 15 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 33,7 kg (rozmezí: 15,1 až 80,0 kg); 98 % bylo dosud neléčených; 46 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; a u žádného pacienta nebyla známa cirhóza. Většina pacientů (98 %) byla infikována vertikálním přenosem.

Míra SVR12 byla 100 % (100 % [13/13] u pacientů genotypu 2 a 100 % [28/28] u pacientů genotypu 3). U žádných pacientů nedošlo během léčby k virologickému selhání nebo relapsu.

Pacienti ve věku 3 až <6 let:

Sofosbuvir byl hodnocen u 13 pacientů ve věku od 3 do <6 let s infekcí HCV genotypu 2 (n = 5) nebo genotypu 3 (n = 8). Medián věku byl 4 roky (rozmezí: 3 až 5 let); 77 % pacientů byly dívky; 69 % byli běloši, 8 % byli černoši a 8 % byli Asiaté; 8 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 16,8 kg (rozmezí: 13,0 až 19,2 kg); 100 % bylo dosud neléčených; 23 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; a u žádného pacienta nebyla známa cirhóza. Většina pacientů (85 %) byla infikována vertikálním přenosem.

Celková míra SVR12 byla 92 % (80 % [4/5] u pacientů genotypu 2 a 100 % [8/8] u pacientů genotypu 3). U žádných pacientů nedošlo během léčby k virologickému selhání nebo relapsu; jeden pacient s infekcí HCV genotypu 2 ukončil studii předčasně po 3 dnech kvůli abnormální chuti léku a nedostavil se na návštěvu po léčbě v týdnu 12.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru a převládajícího metabolitu v oběhu GS-331007 byly hodnoceny u dospělých zdravých jedinců a u pacientů s chronickou hepatitidou C. Po perorálním podání byl sofosbuvir rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována za ~0,5-2 hodiny po podání dávky, bez ohledu na výšku dávky. Maximální plazmatická koncentrace GS-331007 byla pozorována mezi 2 až 4 hodinami po podání dávky. Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů infikovaných HCV genotypů 1 až 6 (n = 986) byly hodnoty AUC₀₋₂₄ v ustáleném stavu pro sofosbuvir a GS-331007 1 010 ng•h/ml, resp. 7 200 ng•h/ml.

V porovnání se zdravými jedinci (n = 284) byly u pacientů infikovaných HCV hodnoty AUC₀₋₂₄ pro sofosbuvir a GS-331007 o 57 % vyšší, resp. o 39 % nižší.

Vliv jídla

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví a etnikum

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Souhrn vlivu různých stupňů poruchy funkce ledvin (RI) na expozici sofosbuviru a metabolitu GS-331007 v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin, jak je popsán dále v textu, je uveden v tabulce 24.

Tabulka 24: Vliv různých stupňů poruchy funkce ledvin na expozici (AUC) sofosbuviru a metabolitu, GS-331007 v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin

	Subjekty HCV negativní				Pacienti infikovaní HCV		
	Lehká RI (eGFR ≥ 50 a < 80 ml/min/ $1,73$ m ²)	Středně těžká RI (eGFR ≥ 30 a < 50 ml/min/ $1,73$ m ²)	Těžká RI (eGFR < 30 ml/min/ $1,73$ m ²)	ESRD vyžadující dialýzu		Těžká RI (eGFR < 30 ml/min/ $1,73$ m ²)	ESRD vyžadující dialýzu
				Dávka podána 1 hodinu před dialýzou	Dávka podána 1 hodinu po dialýze		
Sofosbuvir	1,6násobné ↑	2,1násobné ↑	2,7násobné ↑	1,3násobné ↑	1,6násobné ↑	~2násobné ↑	1,9násobné ↑
GS-331007	1,6násobné ↑	1,9násobné ↑	5,5násobné ↑	≥ 10 násobné ↑	≥ 20 násobné ↑	~7násobné ↑	21násobné ↑

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru byly studovány po podání jedné dávky 400 mg sofosbuviru dospělým jedincům HCV negativním s lehkou (eGFR ≥ 50 a < 80 ml/min/ $1,73$ m²), středně těžkou (eGFR ≥ 30 a < 50 ml/min/ $1,73$ m²) a těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/ $1,73$ m²) a jedincům s ESRD vyžadujícím hemodialýzu oproti dospělým jedincům s normální funkcí ledvin (eGFR > 80 ml/min/ $1,73$ m²). Metabolit GS-331007 lze účinně odstranit hemodialýzou, s extrakčním poměrem přibližně 53 %. Po jedné dávce 400 mg sofosbuviru bylo 4hodinovou hemodialýzou odstraněno 18 % podané dávky sofosbuviru.

U dospělých pacientů infikovaných HCV s těžkou poruchou funkce ledvin léčených sofosbuvirem 200 mg s ribavirinem (n=10) nebo sofosbuvirem 400 mg s ribavirinem (n=10) po dobu 24 týdnů, nebo ledipasvirem/sofosbuvirem 90/400 mg (n=18) po dobu 12 týdnů byla farmakokinetika sofosbuviru a metabolitu GS-331007 shodná s farmakokinetikou zjištěnou u HCV negativních dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

V klinických hodnoceních ledipasviru/sofosbuviru a sofosbuviru/velpatasviru fáze 2/3 (viz bod 4.4) byla zkoumána farmakokinetika sofosbuviru a metabolitu GS-331007 u dospělých pacientů infikovaných HCV a s ESRD vyžadujícím dialýzu, léčených ledipasvirem/sofosbuvirem (n=94) po dobu 8, 12 a 24 týdnů, nebo sofosbuvirem/velpatasvirem (n = 59) po dobu 12 týdnů a byla porovnána s pacienty bez poruchy funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru byly studovány po 7denním podávání 400 mg sofosbuviru dospělým pacientům infikovaným HCV se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a C podle CPT). Oproti jedincům s normální funkcí jater byla hodnota AUC₀₋₂₄ pro sofosbuvir vyšší o 126 % při lehké a o 143 % a při středně těžké a těžké poruše funkce jater, zatímco hodnota AUC₀₋₂₄ pro

GS-331007 byla v uvedených případech vyšší o 18 % a 9 %. Populační farmakokinetická analýza u dospělých pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza neměla klinicky významný vliv na expozici sofosbuviru a GS-331007. U pacientů s lehkou, středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávkování sofosbuviru (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Expozice sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientů ve věku od 3 let byly podobné jako expozice u dospělých zjištěných ve studiích fáze 2/3 po podání sofosbuviru. Farmakokinetika sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientů ve věku <3 let nebyla stanovena (viz bod 4.2).

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů vyvolaly vysoké dávky diastereomerické směsi v poměru 1:1 nežádoucí jaterní (u psů) a srdeční (u potkanů) účinky a gastrointestinální reakce (u psů). Expozice sofosbuviru ve studiích na hlodavcích nemohla být zjištěna pravděpodobně v důsledku vysoké aktivity esterázy, expozice hlavního metabolitu GS-331007 při dávce vyvolávající nežádoucí účinky však byla 29násobně (u potkanů) a 123násobně (u psů) vyšší než klinická expozice při dávce 400 mg sofosbuviru. Ve studiích chronické toxicity nebyly pozorovány žádné nálezy na játrech nebo srdci při expozicích 9násobně (u potkanů) a 27násobně (u psů) vyšších než je klinická expozice.

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E421)
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

6 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Sovaldi 400 mg potahované tablety se dodává v lahvičkách z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahujících 28 potahovaných tablet se silikagelem jako vysoušedlem a polyesterovým závit.

Přípravek Sovaldi 200 mg potahované tablety se dodává v lahvičkách z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahujících 28 potahovaných tablet a polyesterový závit.

Dostupné jsou následující velikosti balení:

- krabičky obsahující 1 lahvičku s 28 potahovanými tabletami
- a pouze pro tablety 400 mg; krabičky obsahující 84 (3 lahvičky po 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

EU/1/13/894/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 17. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sovaldi 150 mg obalené granule v sáčku
Sovaldi 200 mg obalené granule v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sovaldi 150 mg obalené granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje sofosbuvirum 150 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden sáček 150 mg obsahuje 173 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Sovaldi 200 mg obalené granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje sofosbuvirum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden sáček 200 mg obsahuje 231 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené granule v sáčku

Bílé až bělavé obalené granule v sáčku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sovaldi je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Sovaldi u pediatrických pacientů ve věku od 3 let závisí na tělesné hmotnosti (podrobnosti viz tabulka 2). Přípravek Sovaldi se má užívat s jídlem (viz bod 5.2).

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

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

Populace pacientů*	Léčba	Trvání léčby
Dospělí pacienti s CHC genotypu 1, 4, 5 nebo 6	Sovaldi + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 týdnů ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirin ^c Pouze pro použití u pacientů, pro které není léčba peginterferonem alfa vhodná nebo kteří ji netolerují (viz bod 4.4)	24 týdnů
Dospělí a pediatrickí pacienti ve věku od 3 let s CHC genotypu 2	Sovaldi ^d + ribavirin ^{c, e}	12 týdnů ^b
Dospělí pacienti s CHC genotypu 3	Sovaldi + ribavirin ^c + peginterferon alfa	12 týdnů ^b
	Sovaldi + ribavirin ^c	24 týdnů
Pediatrickí pacienti ve věku od 3 let s CHC genotypu 3	Sovaldi ^d + ribavirin ^c	24 týdnů
Dospělí pacienti s CHC čekající na transplantaci jater	Sovaldi + ribavirin ^c	Až do transplantace jater ^f

* Zahnuje pacienty současně infikované virem lidské imunodeficiency (HIV).

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

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

c. Dospělí: ribavirin podle tělesné hmotnosti (< 75 kg = 1 000 mg a ≥ 75 kg = 1 200 mg); podávaný perorálně spolu s jídlem rozdělený do dvou dávek. Pediatrickí pacienti: doporučení pro dávkování ribavirinu jsou uvedena v tabulce 3.

d. Doporučení pro dávkování přípravku Sovaldi podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku od 3 let viz tabulka 2.

e. Doporučení pro dávkování ribavirinu podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku od 3 let viz tabulka 3.

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

Tabulka 2: Dávkování pro pediatrické pacienty ve věku 3 a více let, kteří užívají přípravek Sovaldi ve formě perorálních granulí*

Tělesná hmotnost (v kg)	Dávkování perorálních granulí Sovaldi	Denní dávka sofosbuviru
≥35	dva 200mg sáčky granulí jednou denně	400 mg/den
17 až <35	jeden 200mg sáček granulí jednou denně	200 mg/den
<17	jeden 150mg sáček granulí jednou denně	150 mg/den

* Přípravek Sovaldi je k dispozici také ve formě potahovaných tablet k použití u pediatrických pacientů s CHC ve věku od 3 let (viz bod 5.1). Viz souhrn údajů o přípravku pro Sovaldi 200 mg nebo 400 mg ve formě tablet.

U pediatrických pacientů ve věku od 3 let se doporučuje následující dávkování ribavirinu, kdy je ribavirin rozdělen do dvou denních dávek a podáván s jídlem:

Tabulka 3: Pokyny pro dávkování ribavirinu při podávání v kombinaci s přípravkem Sovaldi pediatrickým pacientům ve věku od 3 let infikovaným HCV.

Tělesná hmotnost v kg	Dávka ribavirinu*
<47	15 mg/kg/den
47–49	600 mg/den
50–65	800 mg/den
66–80	1 000 mg/den
>81	1 200 mg/den

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

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

Úprava dávkování u dospělých

Snížení dávky přípravku Sovaldi se nedoporučuje.

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

Pokud se u pacienta vyskytne závažný nežádoucí účinek, který potenciálně souvisí s ribavirinem, je nutné dávku ribavirinu upravit nebo v příslušných případech ribavirin přestat podávat, dokud nežádoucí účinek neustoupí nebo se nezmírní. Tabulka 4 uvádí pokyny pro úpravu dávkování a přerušení podávání přípravku na základě koncentrace hemoglobinu a kardiální funkce pacienta.

Tabulka 4: Pokyny pro úpravu dávkování ribavirinu při současném podávání s přípravkem Sovaldi u dospělých

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

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

Úprava dávkování u pediatrických pacientů ve věku od 3 let
Snížení dávky přípravku Sovaldi se nedoporučuje.

Pokud se u pacienta vyskytne závažný nežádoucí účinek, který potenciálně souvisí s ribavirinem, je nutné dávku ribavirinu upravit nebo v příslušných případech ribavirin přestat podávat, dokud nežádoucí účinek neustoupí nebo se nezmírní. Pokyny pro úpravu dávky nebo ukončení podávání naleznete v souhrnu údajů o přípravku obsahujícího ribavirin.

Přerušování léčby

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

Zvracení a vynechání dávky

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování přípravku Sovaldi.

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (*End Stage Renal Disease*, ESRD) vyžadujícím hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Sovaldi může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

Pacienti čekající na transplantaci jater

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

Dospělí pacienti po transplantaci jater

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

Pediatrická populace ve věku <3 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Sovaldi u pediatrické populace ve věku do 3 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Sovaldi je nutno užívat krátce před jídlem, krátce po jídle nebo s jídlem.

K usnadnění polykání perorálních granulí přípravku Sovaldi lze použít jídlo nebo vodu, jak je uvedeno níže. Alternativně lze přípravek Sovaldi polykat bez jídla nebo vody.

Užívání granulí přípravku Sovaldi s jídlem k usnadnění polykání

Pro podávání s jídlem k usnadnění polykání granulí, je třeba pacienty poučit, aby nasypali granule na jednu či více lžic s nekyselou měkkou stravou o pokojové teplotě nebo nižší. Pacienty je třeba poučit, aby užili granule přípravku Sovaldi do 30 minut od lehkého promíchání s jídlem a polykali celý obsah bez kousání, aby se předešlo hořké chuti. Příklady nekyselých potravin jsou čokoládový sirup, bramborová kaše a zmrzlina.

Užívání granulí přípravku Sovaldi s vodou k usnadnění polykání

Pokud má být přípravek podáván s vodou je třeba pacienty poučit, že lze granule vložit přímo do úst a zapít vodou.

Užívání granulí přípravku Sovaldi bez jídla nebo vody

Pokud má být přípravek podán bez jídla nebo vody, je třeba pacienty poučit, že granule lze vložit přímo do úst a zapít vodou. Pacienty je třeba poučit, že je nutno polykat celý obsah bez kousání (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné informace

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

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem byly pozorovány život ohrožující případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Bradykardie obecně nastala během hodin až dnů, ale byly pozorovány případy s delší dobou do nástupu, většinou v období do 2 týdnů po zahájení léčby HCV.

Amiodaron má být u pacientů užívajících přípravek Sovaldi používán pouze tehdy, jestliže jiná alternativní antiarytmická léčba není tolerována nebo je kontraindikována.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti podstoupili monitorování srdeční funkce s hospitalizací po dobu prvních 48 hodin po zahájení souběžného podání, poté má probíhat ambulantní monitorování nebo monitorování srdečního tepu prováděné pacientem, a to každý den po dobu nejméně prvních 2 týdnů léčby.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu má být výše popsaným způsobem monitorována srdeční funkce i u pacientů, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahájí léčbu přípravkem Sovaldi.

Všichni pacienti, kteří souběžně užívají nebo v nedávné době užívali amiodaron, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Současná infekce HCV/HBV (virus hepatitidy B)

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

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

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

Je třeba zvážit léčbu těchto pacientů a možné prodloužení léčby sofosbuvirem, peginterferonem alfa a ribavirinem na dobu delší než 12 týdnů, a to až na 24 týdnů; zejména u podskupin, které se vyznačují jedním nebo více faktory historicky spojovanými s nižší mírou odpovědi na léčbu založenou na

interferonu (pokročilá fibróza/cirhóza, vysoká výchozí virová koncentrace, černošské etnikum, genotyp IL28B jiný než CC).

Léčba pacientů infikovaných HCV genotypu 5 nebo 6

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

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

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

Současné používání s jinými přímo účinkujícími antivirotyky proti HCV

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

Těhotenství a současné používání přípravku s ribavirinem

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

Užívání se středně silnými induktory P-gp

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

Použití u pacientů s diabetem mellitem

U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antivirotyky dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykemii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antivirotyky, je třeba pečlivě monitorovat glykemii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antivirotyky je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu.

Porucha funkce ledvin

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů s ESRD vyžadujícím hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Sovaldi může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). Při použití přípravku Sovaldi v kombinaci s ribavirinem nebo peginterferonem alfa/ribavirinem u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min si prostudujte rovněž souhrn údajů o přípravku pro ribavirin (viz také bod 5.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor. Po perorálním podání přípravku Sovaldi je sofosbuvir rychle absorbován, má extenzivní metabolismus prvního průchodu játry a intestinální metabolismus. Intracelulární hydrolytické štěpení prekurzoru katalyzované enzymy, včetně karboxylesterázy 1, a sekvenční fosforylace, která je katalyzovaná nukleotidovými kinázami, vedou ke vzniku farmakologicky aktivního trifosfátového analogu uridinu. V oběhu převládající, neúčinný metabolit GS-331007, který představuje více než 90 % systémové lékové expozice, je vytvářen sekvenčními dráhami a paralelními dráhami vzhledem k tvorbě aktivního metabolitu. Výchozí sloučenina sofosbuvir představuje přibližně 4 % lékové systémové expozice (viz bod 5.2). Ve studiích klinické farmakologie byl pro účely farmakokinetické analýzy sledován jak sofosbuvir, tak i GS-331007.

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

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

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

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

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

Vliv léčby přímo působícími antiviroty na léky metabolizované játry

Farmakokinetika léků, které jsou metabolizovány játry (např. imunosupresivní látky, jako jsou inhibitory kalcineurinu), může být ovlivněna změnami funkce jater během léčby přímo působícími antiviroty souvisejícími s clearance viru HCV.

Jiné interakce

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

Tabulka 5: Interakce mezi přípravkem Sovaldi a jinými léčivými přípravky

Léčivá látka podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
ANALEPTIKA		
Modafinil	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Očekává se, že současné podávání přípravku Sovaldi s modafinilem snižuje koncentraci sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Sovaldi. Současné podávání se nedoporučuje.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Účinek na koncentrace amiodaronu a sofosbuviru není znám.	Souběžné podávání amiodaronu s režimem obsahujícím sofosbuvir může vést k závažné symptomatické bradykardii. Používejte pouze tehdy, není-li k dispozici jiná alternativa. Při podávání tohoto léčivého přípravku s přípravkem Sovaldi se doporučuje pečlivé sledování (viz body 4.4 a 4.8).
ANTIAGOAGULANCIA		
Antagonisté vitamínu K	Interakce nebyla studována.	Doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K, a to vzhledem ke změnám jaterní funkce během léčby přípravkem Sovaldi.
ANTIKNVULZIVA		
Fenobarbital Fenytoin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Přípravek Sovaldi je kontraindikován s fenobarbitalem a fenytoinem (viz bod 4.3).
Karbamazepin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NA) (Indukce P-gp)	Sovaldi je kontraindikován s karbamazepinem (viz bod 4.3).
Oxkarbazepin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Očekává se, že současné podávání přípravku Sovaldi s oxkarbazepinem snižuje koncentraci sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Sovaldi. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivá látka podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY		
Rifampicin ^f (600 mg jednorázová dávka)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NA) (Indukce P-gp)	Přípravek Sovaldi je kontraindikován s rifampicinem (viz bod 4.3).
Rifabutin	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (NA) <i>GS 331007</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (NA) (Indukce P-gp)	Při současném podávání s rifabutinem se nevyžaduje úprava dávky přípravku Sovaldi.
Rifapentin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Očekává se, že současné podávání přípravku Sovaldi s rifapentinem snižuje koncentraci sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Sovaldi. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Přípravky obsahující třezalku tečkovanou	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Přípravek Sovaldi je kontraindikován s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (viz bod 4.3).
ANTIVIROTIKA PROTI HCV: INHIBITORY HCV PROTEÁZY		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV nebo BOC)	Neexistují údaje o lékových interakcích při současném podávání přípravku Sovaldi s boceprevirem nebo telaprevirem.

Léčivá látka podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon ^f (Udržovací terapie methadonem [30 až 130 mg/denně])	<p><i>R-methadon</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-methadon</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a methadonu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani methadonu.
IMUNOSUPPRESIVA		
Cyklosporin ^c (600 mg jednorázová dávka)	<p><i>Cyklosporin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)</p>	Při zahájení současného podávání sofosbuviru a cyklosporinu se nevyžaduje úprava dávkování. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky cyklosporinu.
Takrolimus ^c (5 mg jednorázová dávka)	<p><i>Takrolimus</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)</p>	Při zahájení současného podávání sofosbuviru a takrolimu se nevyžaduje úprava dávkování. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky takrolimu.

Léčivá látka podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové koncentrace. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Sovaldi
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY		
Efavirenz ^f (600 mg jednou denně) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a efavirenzu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani efavirenzu.
Emtricitabin ^f (200 mg jednou denně) ^d	<p><i>Emtricitabin</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a emtricitabinu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani emtricitabinu.
Tenofovir-disoproxil ^f (245 mg jednou denně) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a tenofovir-disoproxil se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani tenofovir-disoproxil.
Rilpivirin ^f (25 mg jednou denně)	<p><i>Rilpivirin</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)</p>	Při současném používání sofosbuviru a rilpivirinu se nevyžaduje úprava dávkování sofosbuviru ani rilpivirinu.

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

NA = není dostupné/neuplatňuje se

- Průměrný poměr (90% CI) farmakokinetických parametrů současně podávaných přípravků s/bez sofosbuviru a průměrný poměr farmakokinetických parametrů sofosbuviru a GS-331007 s/bez současně podávaného přípravku. Žádný účinek = 1,00
- Všechny studie interakcí jsou prováděny u zdravých dobrovolníků
- Porovnání založené na historických údajích
- Podáván jako Atripla
- Hranice bioekvivalence 80 %-125 %
- Hranice ekvivalence 70 %-143 %

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

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

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

Podávání přípravku Sovaldi v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

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

Kojení

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

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti u dospělých

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

Přípravek Sovaldi byl studován v kombinaci s ribavirinem, spolu s peginterferonem alfa nebo bez něj. V tomto režimu nebyly identifikovány žádné nežádoucí účinky specifické pro sofosbuvir. Nejčastější

nežádoucí účinky vyskytující se u pacientů léčených sofosbuvirem a ribavirinem nebo sofosbuvirem, ribavirinem a peginterferonem alfa byly únava, bolest hlavy, nauzea a insomnie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

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

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

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirin; c. PEG = peginterferon alfa; d. Snížená chuť k jídlu byla identifikována jako nežádoucí účinek pro přípravek Sovaldi v kombinaci s perorálním roztokem ribavirinu u pediatrických pacientů ve věku od 3 do <12 let

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční arytmie

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády (viz body 4.4 a 4.5).

Poruchy kůže

Frekvence není známo: Stevensův-Johnsonův syndrom

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Současná infekce HIV/HCV

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

Pacienti čekající na transplantaci jater

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Sofosbuvir byl podáván po dobu 12 týdnů ve fixní kombinované dávce s ledipasvirem 18 pacientům s CHC genotypu 1 a těžkou poruchou funkce ledvin v otevřené studii (studie 0154). Bezpečnost sofosbuviru ve fixní kombinované dávce buď s ledipasvirem, nebo s velpatasvirem byla zkoumána u 154 pacientů s ESRD vyžadujícím dialýzu (studie 4062 a studie 4063). V tomto uspořádání je expozice metabolitu sofosbuviru GS-331007 20krát zvýšená a překračuje hladiny, u nichž byly v preklinických studiích pozorovány nežádoucí účinky. V tomto omezeném souboru klinických bezpečnostních údajů nebyl výskyt nežádoucích účinků ani úmrtí oproti výskytu předpokládanému u pacientů s ESRD zřetelně zvýšený.

Dospělí pacienti po transplantaci jater

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

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Sovaldi u pediatrických pacientů ve věku od 3 let byly založeny na údajích od 106 pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Sovaldi a ribavirinem po dobu 12 týdnů (pacienti s genotypem 2) a 24 týdnů (pacienti s genotypem 3) v otevřené klinické studii fáze 2. Nebyly identifikovány žádné nežádoucí účinky specifické pro přípravek Sovaldi. Zjištěné nežádoucí účinky obecně odpovídaly nežádoucím účinkům zjištěným v klinických studiích přípravku Sovaldi plus ribavirinu u dospělých (viz tabulka 6). Snížená chuť k jídlu byla pozorována jako velmi častý nežádoucí účinek pro přípravek Sovaldi při podávání v kombinaci s ribavirinem ve formě perorálního roztoku u pediatrických pacientů ve věku od 3 do <12 let

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika; ATC kód: J05AP08

Mechanismus účinku

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

Antivirová aktivita

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

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

Rezistence

V buněčné kultuře

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

V klinických studiích - dospělí

V souhrnné analýze 991 pacientů, kteří dostávali sofosbuvir ve studiích fáze 3, bylo 226 pacientů vhodných k provedení analýzy rezistence vzhledem k virologickému selhání nebo předčasnému ukončení užívání studovaného přípravku a hladin HCV RNA > 1 000 IU/ml. Sekvence NS5B po zahájení studie byly dostupné pro 225 z 226 pacientů s rozsáhlými sekvenčními údaji (*cutoff* testu 1 %) pro 221 z těchto pacientů. Substituce S282T spojená s rezistencí na sofosbuvir nebyla u žádného z těchto pacientů zjištěna ani při hlubokém sekvenování ani při sekvenování populací. Substituce S282T v NS5B byla zjištěna u jednoho pacienta užívajícího přípravek Sovaldi jako monoterapii ve studii fáze 2. U tohoto pacienta bylo ve výchozím stavu přítomno < 1 % HCV s S282T a za 4 týdny po léčbě se vyvinul stav s S282T (> 99 %), který vedl ke 13,5násobné změně EC₅₀ sofosbuviru a snížené replikační kapacitě viru. K reverzi substituce S282T k divokému typu došlo v průběhu následujících 8 týdnů a za 12 týdnů po léčbě ji již nebylo možné zjistit pomocí hlubokého sekvenování.

Dvě substituce v NS5B, a to L159F a V321A, byly zjištěny ve vzorcích získaných při relapsu po léčbě u více pacientů infikovaných HCV genotypu 3 v klinických studiích fáze 3. Nebyl zjištěn žádný posuv ve fenotypové citlivosti na sofosbuvir nebo ribavirin u izolátů pacientů s těmito substitucemi. Kromě toho byly během léčby zjištěny hlubokým sekvenováním substituce S282R a L320F u jednoho pacienta před transplantací s částečnou odpovědí na léčbu. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Účinky výchozího polymorfismu HCV na výsledek léčby

Dospělá populace

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

Pediatrická populace

Přítomnost NS5B RAV neměla vliv na výsledek léčby; všichni pacienti s RAV na nukleosidový inhibitor NS5B ve výchozím stavu dosáhli SVR po léčbě sofosbuvirem.

Zkřížená rezistence

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

Dosud neléčení dospělí pacienti - NEUTRINO (studie 110)

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

Medián věku léčených pacientů (n = 327) byl 54 let (rozmezí: 19 až 70); 64 % pacientů byli muži, 79 % byli běloši, 17 % byli černoši, 14 % byli Hispánci nebo Latinoameričané, průměrný index tělesné hmotnosti byl 29 kg/m² (rozmezí: 18 až 56 kg/m²), 78 % mělo výchozí hladinu HCV RNA vyšší než 6 log₁₀ IU/ml, 17 % mělo cirhózu a 89 % mělo HCV genotypu 1 a 11 % mělo HCV genotyp 4, 5 nebo 6. Tabulka 7 uvádí míry odpovědí ve skupině léčené sofosbuvirem, peginterferonem alfa a ribavirinem.

Tabulka 7: Míry odpovědí ve studii NEUTRINO

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

- Jmenovatelem hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
- Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

Míry odpovědí pro vybrané podskupiny jsou uvedené v tabulce 8.

Tabulka 8: Míry SVR12 pro vybrané podskupiny ve studii NEUTRINO

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

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

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

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

Dosud neléčení dospělí - FISSION (studie 1231)

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

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

Tabulka 9: Míry odpovědí ve studii FISSION

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

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

b. Jmenovatelem hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA $< \text{LLOQ}$ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

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

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

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

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

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

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

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

POSITRON byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila 12 týdnů léčby sofosbuvirem a ribavirinem ($n = 207$) v porovnání s placebem ($n = 71$) u pacientů, kteří netolerují léčbu interferonem, pro které léčba interferonem není vhodná nebo kteří odmítají léčbu

interferonem. Pacienti byli randomizováni v poměru 3:1 a stratifikováni podle cirhózy (přítomnost oproti nepřítomnosti).

Medián věku léčených pacientů (n = 278) byl 54 let (rozmezí: 21 až 75), 54 % pacientů byli muži, 91 % byli běloši, 5 % byli černoši, 11 % byli Hispánci nebo Latinoameričané, průměrný index tělesné hmotnosti byl 28 kg/m² (rozmezí: 18 až 53 kg/m²), 70 % mělo výchozí hladinu HCV RNA vyšší než 6 log₁₀ IU/ml, 16 % mělo cirhózu a 49 % mělo HCV genotypu 3. Podíly pacientů, kteří netolerují léčbu interferonem, pro které léčba interferonem není vhodná nebo kteří odmítají léčbu interferonem, byly 9 %, 44 %, resp. 47 %. Většina pacientů dříve neužívala žádnou léčbu HCV (81,3 %). Tabulka 11 uvádí míry odpovědí ve skupině léčené sofosbuvirem a ribavirinem a ve skupině užívající placebo.

Tabulka 11: Míry odpovědí ve studii POSITRON

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

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

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

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

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

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

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

Dříve léčení dospělí pacienti - FUSION (studie 108)

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

Medián věku léčených pacientů (n = 201) byl 56 let (rozmezí: 24 až 70), 70 % pacientů byli muži, 87 % byli běloši, 3 % byli černoši, 9 % byli Hispánci nebo Latinoameričané, průměrný index tělesné hmotnosti byl 29 kg/m² (rozmezí: 19 až 44 kg/m²), 73 % mělo výchozí hladinu HCV RNA vyšší než

6 log₁₀ IU/ml, 34 % mělo cirhózu, 63 % mělo HCV genotypu 3 a u 75 % došlo dříve k relapsu. Tabulka 13 uvádí míry odpovědí ve skupině léčené sofosbuvirem a ribavirinem 12 a 16 týdnů.

Tabulka 13: Míry odpovědí ve studii FUSION

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

- a. Analýza účinnosti zahrnuje 6 pacientů s rekombinantní infekcí HCV genotypu 2/1.
 b. Jmenovatelem hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
 c. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR12 a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

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

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

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

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

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

Medián věku léčených pacientů (n = 419) byl 51 let (rozmezí: 19 až 74), 60 % pacientů byli muži, medián indexu tělesné hmotnosti byl 25 kg/m² (rozmezí: 17 až 44 kg/m²), průměrná výchozí hladina HCV RNA byla 6,4 log₁₀ IU/ml, 21 % mělo cirhózu, 78 % mělo HCV genotypu 3 a u 65 % došlo dříve k relapsu. Tabulka 15 uvádí míry odpovědí ve skupině léčené sofosbuvirem a ribavirinem 12 a 24 týdnů.

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

Tabulka 15: Míry odpovědí ve studii VALENCE

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

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

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

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

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

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

Shoda SVR12 a SVR24

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

Klinická účinnost a bezpečnost u zvláštních skupin pacientů

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

Sofosbuvir byl studován v otevřené klinické studii hodnotící bezpečnost a účinnost 12 nebo 24týdenní léčby sofosbuvirem a ribavirinem u pacientů s chronickou hepatitidou C genotypu 1, 2 nebo 3 současně infikovaných HIV-1. Pacienti s genotypem 2 a 3 byli buď dosud neléčení nebo dříve léčení, zatímco pacienti s genotypem 1 byli dosud neléčení. Délka léčby byla 12 týdnů u dosud neléčených pacientů s HCV infekcí genotypu 2 nebo 3 a 24 týdnů u dříve léčených pacientů s HCV infekcí genotypu 3 a rovněž u pacientů s HCV infekcí genotypu 1. Pacienti užívali 400 mg sofosbuviru a ribavirin podle tělesné hmotnosti (pacienti s tělesnou hmotností < 75 kg užívali 1 000 mg, pacienti s tělesnou hmotností ≥ 75 kg užívali 1 200 mg). Pacienti buď neužívali antiretrovirovou léčbu při počtu CD4+ buněk > 500 buněk/mm³, nebo měli virologicky potlačený HIV-1 při počtu CD4+ buněk > 200 buněk/mm³. 95 % pacientů dostávalo v době nábory antiretrovirovou léčbu. Předběžné údaje o SVR12 jsou k dispozici u 210 pacientů.

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

Tabulka 17: Míry odpovědí ve studii PHOTON-1

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

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

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

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

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

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

TN = dosud neléčení; TE = dříve léčení.

Dospělí pacienti čekající na transplantaci jater – studie 2025

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

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

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

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

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

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

Dospělí pacienti po transplantaci jater – studie 0126

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

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

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

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

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

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

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

- Pro dříve léčené pacienty infikované HCV genotypu 1 neexistují žádné údaje pro kombinaci sofosbuviru, peginterferonu alfa a ribavirinu. Je třeba zvážit léčbu těchto pacientů a možné prodloužení léčby sofosbuvirem, peginterferonem alfa a ribavirinem na dobu delší než 12 týdnů, a to až na 24 týdnů; zejména u podskupin, které se vyznačují jedním nebo více faktory historicky spojenými s nižší mírou odpovědi na léčbu založenou na interferonu (předchozí nulová odpověď na léčbu peginterferonem alfa a ribavirinem, pokročilá fibróza/cirhóza, vysoká výchozí virová koncentrace, černošské etnikum, genotyp IL28B jiný než CC).
- Jedná se o průzkumné studie nebo studie fáze 2. Výsledky je třeba interpretovat opatrně, neboť se jedná o nízký počet pacientů a míry SVR mohou být ovlivněny výběrem pacientů.
- Souhrn údajů z obou studií.

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

Populace pacientů (Číslo/název studie)	Režim/trvání léčby	Podskupina	Míra SVR12 v % (n/N)
Dosud neléčení pacienti (FISSION)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	95 % (69/73)
		Bez cirhózy	97 % (59/61)
		S cirhózou	83 % (10/12)
Pacienti, kteří netolerují léčbu interferonem, pro které léčba interferonem není vhodná nebo kteří odmítají léčbu interferonem (POSITRON)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	93 % (101/109)
		Bez cirhózy	92 % (85/92)
		S cirhózou	94 % (16/17)
Dříve léčení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	82 % (32/39)
		Bez cirhózy	90 % (26/29)
		S cirhózou	60 % (6/10)
Dosud neléčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	97 % (31/32)
		Bez cirhózy	97 % (29/30)
		S cirhózou	100 % (2/2)
Dříve léčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	90 % (37/41)
		Bez cirhózy	91 % (30/33)
		S cirhózou	88 % (7/8)
Dříve léčení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 16 týdnů	Celkem	89 % (31/35)
		Bez cirhózy	92 % (24/26)
		S cirhózou	78 % (7/9)
Dosud neléčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	88 % (23/26)
		Bez cirhózy	88 % (22/25)
		S cirhózou	100 % (1/1)
Dříve léčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem ^a	93 % (14/15)
		Bez cirhózy ^a	92 % (12/13)
		S cirhózou ^a	100 % (2/2)
Dosud neléčení pacienti (ELECTRON ^b a PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem ^c	96 % (25/26)
		Celkem	96 % (22/23)
		Bez cirhózy	100 % (9/9)
Dříve léčení pacienti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	S cirhózou	93 % (13/14)

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

a. Tyto údaje jsou předběžné.

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

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

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

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

Populace pacientů (Číslo/název studie)	Režim/trvání léčby	Podskupina	Míra SVR12 v % (n/N)
Dříve léčení pacienti (FUSION)	SOF+RBV 16 týdnů	Celkem	62 % (39/63)
		Bez cirhózy	63 % (25/40)
		S cirhózou	61 % (14/23)
Dosud neléčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem	93 % (98/105)
		Bez cirhózy	94 % (86/92)
		S cirhózou	92 % (12/13)
Dříve léčení pacienti (VALENCE)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem	77 % (112/145)
		Bez cirhózy	85 % (85/100)
		S cirhózou	60 % (27/45)
Dosud neléčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 týdnů	Celkem	67 % (28/42)
		Bez cirhózy	67 % (24/36)
		S cirhózou	67 % (4/6)
Dříve léčení pacienti se současnou infekcí HIV (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 týdnů	Celkem ^a	92 % (12/13)
		Bez cirhózy ^a	100 % (8/8)
		S cirhózou ^a	80 % (4/5)
Dosud neléčení pacienti (ELECTRON ^b a PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem ^c	97 % (38/39)
Dříve léčení pacienti (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 týdnů	Celkem	83 % (20/24)
		Bez cirhózy	83 % (10/12)
		S cirhózou	83 % (10/12)

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

a. Tyto údaje jsou předběžné.

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

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

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

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

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Studie 0154 byla otevřená klinická studie, ve které se hodnotily bezpečnost a účinnost 24 týdnů léčby sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem u 20 pacientů infikovaných HCV s genotypem 1 nebo 3 a s těžkou poruchou funkce ledvin nevyžadující dialýzu. Po léčbě sofosbuvirem 200 mg nebo 400 mg v kombinaci s ribavirinem byla hodnota SVR12 u pacientů s ESRD 40 %, resp. 60 %. Bezpečnost a účinnost 12týdenní léčby ledipasvirem/sofosbuvirem u 18 pacientů infikovaných HCV s genotypem 1 a s těžkou poruchou funkce ledvin nevyžadující dialýzu byla zkoumána rovněž ve studii 0154. Ve výchozím stavu měli dva pacienti cirhózu a průměrná eGFR byla 24,9 ml/min (rozmezí: 9,0-39,6). SVR12 bylo dosaženo u 100 % (18/18) pacientů léčených ledipasvirem/sofosbuvirem.

Studie 4063 byla otevřená studie, ve které se hodnotila fixní kombinace dávek sofosbuviru a ledipasviru u 95 pacientů s infekcí HCV a s ESRD vyžadujícím dialýzu. Hodnoty SVR ve skupinách léčených ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 8, 12 a 24 týdnů byla 93 % (42/45), 100 % (31/31), resp. 79 % (15/19). U žádného ze sedmi pacientů, u kterých nebylo dosaženo SVR12, nedošlo k virologickému selhání ani k relapsu.

Studie 4062 byla otevřená studie, ve které se hodnotila fixní kombinace dávek sofosbuviru a velpatasviru u 59 pacientů s infekcí HCV a s ESRD vyžadujícím dialýzu. Hodnota SVR byla 95 % (56/59); ze tří pacientů, u kterých nebylo dosaženo SVR12, jeden pacient dokončil léčbu sofosbuvirem s velpatasvirem a došlo u něj k relapsu.

Pediatrická populace

Účinnost přípravku obsahujícího sofosbuvir u pacientů infikovaných HCV ve věku od 3 let byla hodnocena v otevřené klinické studii fáze 2, do níž bylo zařazeno 106 pacientů s chronickou infekcí HCV genotypu 2 (n = 31) nebo genotypu 3 (n = 75). Pacienti s infekcí HCV genotypu 2 nebo 3 byli ve studii léčeni sofosbuvirem s ribavirinem po dobu 12, resp. 24 týdnů.

Pacienti ve věku 12 až <18 let:

Sofosbuvir byl hodnocen u 52 pacientů ve věku od 12 do <18 let s infekcí HCV genotypu 2 (n = 13) nebo genotypu 3 (n = 39). Medián věku byl 15 let (rozmezí: 12 až 17 let); 40 % z těchto pacientů byly dívky; 90 % byli běloši, 4 % byli černoši a 2 % byli Asiaté; 4 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 60,4 kg (rozmezí: 29,6 až 75,6 kg); 17 % bylo již dříve léčených; 65 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; a u žádného pacienta nebyla známa cirhóza. Většina pacientů (69 %) byla infikována vertikálním přenosem.

Celková míra SVR12 byla 98 % (100 % [13/13] u pacientů genotypu 2 a 97 % [38/39] u pacientů genotypu 3). U žádného pacienta nedošlo během léčby k virologickému selhání nebo relapsu; jeden pacient s infekcí HCV genotypu 3 dosáhl SVR4, nedostavil se však na návštěvu SVR12.

Pacienti ve věku 6 až <12 let:

Sofosbuvir byl hodnocen u 41 pacientů ve věku od 6 do <12 let s infekcí HCV genotypu 2 (n = 13) nebo genotypu 3 (n = 28). Medián věku byl 9 let (rozmezí: 6 až 11 let); 73 % pacientů byly dívky; 71 % byli běloši a 20 % byli Asiaté; 15 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 33,7 kg (rozmezí: 15,1 až 80,0 kg); 98 % bylo dosud neléčených; 46 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší nebo rovné 800.000 IU/ml; a u žádného pacienta nebyla známa cirhóza. Většina pacientů (98 %) byla infikována vertikálním přenosem.

Míra SVR12 byla 100 % (100 % [13/13] u pacientů genotypu 2 a 100 % [28/28] u pacientů genotypu 3). U žádných pacientů nedošlo během léčby k virologickému selhání nebo relapsu.

Pacienti ve věku 3 až <6 let:

Sofosbuvir byl hodnocen u 13 pacientů ve věku od 3 do <6 let s infekcí HCV genotypu 2 (n = 5) nebo genotypu 3 (n = 8). Medián věku byl 4 roky (rozmezí: 3 až 5 let); 77 % pacientů byly dívky; 69 % byli běloši, 8 % byli černoši a 8 % byli Asiaté; 8 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 16,8 kg (rozmezí: 13,0 až 19,2 kg); 100 % bylo dosud neléčených; 23 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší nebo rovné 800.000 IU/ml; a u žádného pacienta nebyla známa cirhóza. Většina pacientů (85 %) byla infikována vertikálním přenosem.

Celková míra SVR12 byla 92 % (80 % [4/5] u pacientů genotypu 2 a 100 % [8/8] u pacientů genotypu 3). U žádných pacientů nedošlo během léčby k virologickému selhání nebo relapsu; jeden pacient s infekcí HCV genotypu 2 ukončil studii předčasně po 3 dnech kvůli abnormální chuti léku a nedostavil se na návštěvu po léčbě v týdnu 12.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru a převládajícího metabolitu v oběhu GS-331007 byly hodnoceny u dospělých zdravých jedinců a u pacientů s chronickou hepatitidou C. Po perorálním podání byl sofosbuvir rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována za ~0,5-2 hodiny po podání dávky, bez ohledu na výšku dávky. Maximální plazmatická koncentrace GS-331007 byla pozorována mezi 2 až 4 hodinami po podání dávky. Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů infikovaných HCV genotypů 1 až 6 (n = 986) byly hodnoty AUC₀₋₂₄ v ustáleném stavu pro sofosbuvir a GS-331007 1 010 ng•h/ml, resp. 7 200 ng•h/ml.

V porovnání se zdravými jedinci (n = 284) byly u pacientů infikovaných HCV hodnoty AUC₀₋₂₄ pro sofosbuvir a GS-331007 o 57 % vyšší, resp. o 39 % nižší.

Vliv jídla

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví a etnikum

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Souhrn vlivu různých stupňů poruchy funkce ledvin (RI) na expozici sofosbuviru a metabolitu GS-331007 v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin, jak je popsán dále v textu, je uveden v tabulce 24.

Tabulka 24: Vliv různých stupňů poruchy funkce ledvin na expozici (AUC) sofosbuviru a metabolitu, GS-331007 v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin

	Subjekty HCV negativní				Pacienti infikovaní HCV		
	Lehká RI (eGFR ≥ 50 a < 80 ml/min/1,73 m ²)	Středně těžká RI (eGFR ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m ²)	Těžká RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD vyžadující dialýzu		Těžká RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD vyžadující dialýzu
				Dávka podána 1 hodinu před dialýzou	Dávka podána 1 hodinu po dialýze		
Sofosbuvir	1,6násobné ↑	2,1násobné ↑	2,7násobné ↑	1,3násobné ↑	1,6násobné ↑	~2násobné ↑	1,9násobné ↑
GS-331007	1,6násobné ↑	1,9násobné ↑	5,5násobné ↑	≥ 10 násobné ↑	≥ 20 násobné ↑	~7násobné ↑	21násobné ↑

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru byly studovány po podání jedné dávky 400 mg sofosbuviru dospělým jedincům HCV negativním s lehkou (eGFR ≥ 50 a < 80 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a jedincům s ESRD vyžadujícím hemodialýzu oproti dospělým jedincům s normální funkcí ledvin (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Metabolit GS-331007 lze účinně odstranit hemodialýzou, s extrakčním poměrem přibližně 53 %. Po jedné dávce 400 mg sofosbuviru bylo 4hodinovou hemodialýzou odstraněno 18 % podané dávky sofosbuviru.

U dospělých pacientů infikovaných HCV s těžkou poruchou funkce ledvin léčených sofosbuvirem 200 mg s ribavirinem (n=10) nebo sofosbuvirem 400 mg s ribavirinem (n=10) po dobu 24 týdnů, nebo ledipasvirem/sofosbuvirem 90/400 mg (n=18) po dobu 12 týdnů byla farmakokinetika sofosbuviru a metabolitu GS-331007 shodná s farmakokinetikou zjištěnou u HCV negativních dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

V klinických hodnoceních ledipasviru/sofosbuviru a sofosbuviru/velpatasviru fáze 2/3 (viz bod 4.4) byla zkoumána farmakokinetika sofosbuviru a metabolitu GS-331007 u dospělých pacientů infikovaných HCV a s ESRD vyžadujícím dialýzu, léčených ledipasvirem/sofosbuvirem (n=94) po dobu 8, 12 a 24 týdnů, nebo sofosbuvirem/velpatasvirem (n = 59) po dobu 12 týdnů a byla porovnána s pacienty bez poruchy funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru byly studovány po 7denním podávání 400 mg sofosbuviru dospělým pacientům infikovaným HCV se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a

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

Pediatrická populace

Expozice sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientů ve věku od 3 let byly podobné jako expozice u dospělých zjištěných ve studiích fáze 2/3 po podání sofosbuviru.

Farmakokinetika sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientů ve věku <3 let nebyla stanovena (viz bod 4.2).

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů vyvolaly vysoké dávky diastereomerické směsi v poměru 1:1 nežádoucí jaterní (u psů) a srdeční (u potkanů) účinky a gastrointestinální reakce (u psů). Expozice sofosbuviru ve studiích na hlodavcích nemohla být zjištěna pravděpodobně v důsledku vysoké aktivity esterázy, expozice hlavního metabolitu GS-331007 při dávce vyvolávající nežádoucí účinky však byla 29násobně (u potkanů) a 123násobně (u psů) vyšší než klinická expozice při dávce 400 mg sofosbuviru. Ve studiích chronické toxicity nebyly pozorovány žádné nálezy na játrech nebo srdci při expozicích 9násobně (u potkanů) a 27násobně (u psů) vyšších než je klinická expozice.

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádra granulí

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Hyprolosa
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva

Hypromelosa
Makrogol 400
Kopolymer bazického butylovaného methakrylátu
Mastek
Kyselina stearová
Natrium-lauryl-sulfát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravky Sovaldi 150 mg obalené granule v sáčku a Sovaldi 200 mg obalené granule v sáčku se dodávají v sáčcích z polyesterové/hliníkové/polyethylenové fólie v krabičkách. Jedna krabička obsahuje 28 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/894/004

EU/1/13/894/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 17. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sovaldi 400 mg potahované tablety
sofosbuvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sovaldi 400 mg potahované tablety [Pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sovaldi 200 mg potahované tablety
sofosbuvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/894/003 28 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sovaldi 200 mg potahované tablety [Pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA KRABÍČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sovaldi 150 mg obalené granule v sáčku
sofosbuvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obalených granulí obsahuje sofosbuvirum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 sáčků v krabičce.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/894/004 28 sáčků

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sovaldi 150 mg obalené granule v sáčku [Pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sovaldi 150 mg obalené granule v sáčku
sofosbuvirum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

GILEAD

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA KRABÍČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sovaldi 200 mg obalené granule v sáčku
sofosbuvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obalených granulí obsahuje sofosbuvirum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 sáčků v krabíčce.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/894/005 28 sáčků

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sovaldi 200 mg obalené granule v sáčku [Pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sovaldi 200 mg obalené granule v sáčku
sofosbuvirum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

GILEAD

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Sovaldi 400 mg potahované tablety

Sovaldi 200 mg potahované tablety

sofosbuvirum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

Pokud byl přípravek Sovaldi předepsán Vašemu dítěti, mějte na paměti, že všechny údaje uvedené v této příbalové informaci se týkají Vašeho dítěte (v takovém případě prosím čtěte „Vaše dítě“ místo „Vy“).

1. Co je přípravek Sovaldi a k čemu se používá

Přípravek Sovaldi obsahuje léčivou látku sofosbuvir a podává se k léčbě infekce virem hepatitidy C (zánětu jater typu C) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 3 let.

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

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

- ribavirinem (děti, dospívající a dospělí pacienti) nebo
- peginterferonem alfa a ribavirinem (dospělí pacienti).

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

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

Neužívejte přípravek Sovaldi

- jestliže jste alergický(á) na sofosbuvir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).
- **Pokud v současné době užíváte kterýkoli z následujících léků:**
 - **rifampicin** (antibiotikum používané k léčbě infekcí, včetně tuberkulózy),

- **třezalku tečkovanou** (rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese),
- **karbamazepin, fenobarbital a fenytoin** (léky používané k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů).

→ **Jestliže se na Vás některé z těchto podmínek vztahují, ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

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

- v současnosti užíváte nebo jste během posledních několika měsíců užíval(a) léčivo amiodaron k léčbě nepravidelného srdečního tepu, protože to může vést k život ohrožujícímu zpomalení srdečního tepu. Pokud jste tento léčivý přípravek užíval(a), váš lékař může zvážit jinou léčbu. Pokud budete léčbu přípravkem Sovaldi potřebovat, možná bude nutné další sledování srdce,
- máte jiné problémy s játry, než je hepatitida C, např. jestliže čekáte na transplantaci jater,
- jste nyní nebo jste v minulosti byl(a) infikován(a) virem hepatitidy B, protože Vás pak možná bude Váš lékař chtít pečlivěji sledovat,
- máte cukrovku. Po zahájení léčby přípravkem Sovaldi u vás možná bude nutné pečlivější monitorování hladiny glukózy v krvi a/nebo změna léčby cukrovky. U některých diabetiků došlo po zahájení léčby léčivými přípravky, jako je přípravek Sovaldi, ke snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii).

Informujte svého lékaře okamžitě, jestli v současnosti užíváte nebo jste v posledních měsících užíval(a) jakékoli léčivé přípravky z důvodu problémů se srdcem a během léčby se u vás objeví:

- pomalý nebo nepravidelný srdeční tep nebo jiné problémy se srdečním rytmem,
- dušnost nebo zhoršení stávající dušnosti,
- bolest na hrudi,
- závratě,
- bušení srdce,
- pocit na omdlení nebo mdloby.

Krevní testy

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

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

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem mladším 3 let. Použití přípravku Sovaldi u dětí mladších 3 let dosud nebylo studováno.

Další léčivé přípravky a přípravek Sovaldi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

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

Funkce jater se může během léčby hepatitidy C měnit, což může ovlivnit působení dalších léků (např. léků užívaných k potlačení imunitního systému atd.). Váš lékař může potřebovat pečlivě kontrolovat hladiny dalších léků, které užíváte, a může změnit jejich dávkování poté, co začnete užívat přípravek Sovaldi.

Poradte se se svým lékařem o užívání přípravku Sovaldi, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

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

- rifapentin (lék používaný k léčbě infekcí včetně tuberkulózy).

A to proto, že mohou snížit účinnost přípravku Sovaldi.

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

- amiodaron (užívaný k léčbě nepravidelného srdečního tepu).

Pokud si nejste jistý(á), jaké léky lze s přípravkem Sovaldi užívat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a antikoncepce

Během užívání přípravku Sovaldi spolu s ribavirinem je nutno zabránit otěhotnění. Je velmi důležité, abyste si velmi pečlivě přečetl(a) také bod „Těhotenství“ v příbalové informaci pro ribavirin. Ribavirin může být velmi škodlivý pro nenarozené dítě. Proto v případě, že existuje možnost otěhotnění, je nutno při sexuálních aktivitách učinit speciální preventivní opatření.

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

Kojení

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání přípravku Sovaldi spolu s dalšími léky k léčbě infekce hepatitidou C hlásili pacienti únavu, závratě, rozmazané vidění a snížení pozornosti. Jestliže se po užití přípravku Sovaldi cítíte unavený(á), máte závratě, rozmazané vidění nebo sníženou pozornost, nevykonávejte činnosti jako řízení motorových vozidel, jízda na kole nebo obsluha strojů.

Přípravek Sovaldi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Sovaldi užívá

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

Doporučená dávka

Přípravek Sovaldi se užívá podle pokynů lékaře. Doporučená dávka přípravku Sovaldi **u dospělých je jedna tableta (400 mg) denně** s jídlem. Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho máte užívat přípravek Sovaldi.

Doporučená dávka přípravku Sovaldi **u dětí a dospívajících ve věku od 3 let závisí na tělesné hmotnosti. Přípravek Sovaldi užívejte s jídlem podle pokynů lékaře.**

Tabletu (tablety) spolkněte celou (celé). Tablety nekousejte, nedrťte ani nedělte, protože jsou velmi hořké. Pokud máte problémy s polykáním tablet, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

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

Jestliže zvracíte **za méně než 2 hodiny** po užití přípravku Sovaldi, užíjte další dávku. Jestliže zvracíte **za více než 2 hodiny** po užití přípravku Sovaldi, není potřebná další dávka, počkejte a užíjte následující dávku v obvyklou dobu.

Potíže s ledvinami

Informujte svého lékaře, jestliže máte potíže s ledvinami nebo jestliže jste na dialýze.

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sovaldi

Je důležité nevynechat žádnou dávku tohoto přípravku.

Pokud vynecháte dávku:

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

Nepřestávejte užívat přípravek Sovaldi

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Pokud užíváte přípravek Sovaldi v kombinaci s amiodaronem (lék používaný k léčbě srdečních potíží), může se u Vás vyskytnout jeden nebo více z níže uvedených nežádoucích účinků:

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

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

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

Velmi časté nežádoucí účinky

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

- horečka, zimnice, příznaky podobné chřipce,
- průjem, pocit na zvracení, zvracení,
- poruchy spánku (nespavost),
- pocit únavy a podráždění,
- bolest hlavy,
- vyrážka, svědění kůže,

- ztráta chuti k jídlu, snížená chuť k jídlu,
- závratě,
- bolesti svalů, bolesti kloubů,
- dušnost, kašel.

Krevní testy mohou také ukázat:

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

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout nejvýše u 1 z 10 pacientů)

- změny nálady, pocit deprese, pocity úzkosti a neklidu,
- rozmazané vidění,
- silné bolesti hlavy (migréna), ztráta paměti, ztráta koncentrace,
- pokles tělesné hmotnosti,
- dušnost při námaze,
- nepříjemný pocit v oblasti břicha, zácpa, sucho v ústech, poruchy trávení, kyselý reflux (zpětný tok kyselého obsahu žaludku do jícnu),
- ztráta a řídnutí vlasů,
- suchá kůže,
- bolesti zad, svalové křeče,
- bolest na hrudi, pocit slabosti,
- zánět nosohltanu.

Jiné účinky, které se mohou objevit při léčbě sofosbuvirem:

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známá (z dostupných údajů nelze určit).

- rozsáhlá vyrážka s olupováním kůže, která může být doprovázena horečkou, příznaky podobnými chřipce, puchýři v ústech, očích a/nebo na pohlavních orgánech (Stevensův-Johnsonův syndrom).

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Sovaldi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sovaldi obsahuje

- **Léčivou látkou je** sofosbuvirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg nebo sofosbuvirum 200 mg.

- **Dalšími složkami jsou**

Jádro tablety:

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

Potahová vrstva tablety:

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

Jak přípravek Sovaldi vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety Sovaldi 400 mg jsou žluté tablety ve tvaru tobolky s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „7977“ na druhé straně. Tableta je přibližně 20 mm dlouhá a 9 mm široká.

Potahované tablety Sovaldi 200 mg jsou žluté, oválné, potahované tablety s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „200“ na druhé straně. Tableta je přibližně 15 mm dlouhá a 8 mm široká.

Každá lahvička s potahovanými tabletami Sovaldi 400 mg obsahuje silikagel vysoušedlo (vysoušecí látka), které musí být uchováváno v lahvičce, aby chránilo tablety. Silikagelové vysoušedlo je v samostatném sáčku nebo nádobce a nesmí se polykat.

Dostupné jsou následující velikosti balení:

- krabičky obsahující 1 lahvičku s 28 potahovanými tabletami pro potahované tablety 400 mg a 200 mg
- a 84 (3 lahvičky po 28) potahovaných tablet pouze pro potahované tablety 400 mg. Na trhu ve Vaší zemi nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irsko

Výrobce

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

Irsko

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Sovaldi obalené granule 150 mg v sáčku

Sovaldi obalené granule 200 mg v sáčku

sofosbuvirum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

Pokud byl přípravek Sovaldi předepsán Vašemu dítěti, mějte na paměti, že všechny údaje uvedené v této příbalové informaci se týkají Vašeho dítěte (v takovém případě prosím čtěte „Vaše dítě“ místo „Vy“).

1. Co je přípravek Sovaldi a k čemu se používá

Přípravek Sovaldi ve formě granulí obsahuje léčivou látku sofosbuvir, která se podává ve formě granulí k léčbě infekce virem hepatitidy C (zánětu jater typu C) u **dospělých**, dospívajících a **děti ve věku od 3 let**.

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

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

- ribavirinem (děti, dospívající a dospělí pacienti) nebo
- peginterferonem alfa a ribavirinem (dospělí pacienti).

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

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

Neužívejte přípravek Sovaldi

- jestliže jste alergický(á) na sofosbuvir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).
- **Pokud v současné době užíváte kterýkoli z následujících léků:**
 - **rifampicin** (antibiotikum používané k léčbě infekcí, včetně tuberkulózy),

- **třezalku tečkovanou** (rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese),
- **karbamazepin, fenobarbital a fenytoin** (léky používané k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů).

→ Jestliže se na Vás některé z těchto podmínek vztahují, ihned informujte svého lékaře.

Upozornění a opatření

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

- v současnosti užíváte nebo jste během posledních několika měsíců užíval(a) léčivo amiodaron k léčbě nepravidelného srdečního tepu, protože to může vést k život ohrožujícímu zpomalení srdečního tepu. Pokud jste tento léčivý přípravek užíval(a), váš lékař může zvážit jinou léčbu. Pokud budete léčbu přípravkem Sovaldi potřebovat, možná bude nutné další sledování srdce,
- máte jiné problémy s játry, než je hepatitida C, např. jestliže čekáte na transplantaci jater,
- jste nyní nebo jste v minulosti byl(a) infikován(a) virem hepatitidy B, protože Vás pak možná bude Váš lékař chtít pečlivěji sledovat,
- máte cukrovku. Po zahájení léčby přípravkem Sovaldi u vás možná bude nutné pečlivější monitorování hladiny glukózy v krvi a/nebo změna léčby cukrovky. U některých diabetiků došlo po zahájení léčby léčivými přípravky, jako je přípravek Sovaldi, ke snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii).

Informujte svého lékaře okamžitě, jestli v současnosti užíváte nebo jste v posledních měsících užíval(a) jakékoli léčivé přípravky z důvodu problémů se srdcem a během léčby se u vás objeví:

- pomalý nebo nepravidelný srdeční tep nebo jiné problémy se srdečním rytmem,
- dušnost nebo zhoršení stávající dušnosti,
- bolest na hrudi,
- závratě,
- bušení srdce,
- pocit na omdlení nebo mdloby.

Krevní testy

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

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

Děti

Nepodávejte tento přípravek dětem mladším 3 let. Použití přípravku Sovaldi u dětí mladších 3 let dosud nebylo studováno.

Další léčivé přípravky a přípravek Sovaldi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

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

Funkce jater se může během léčby hepatitidy C měnit, což může ovlivnit působení dalších léků (např. Léků užívaných k potlačení imunitního systému atd.). Váš lékař může potřebovat pečlivě kontrolovat hladiny dalších léků, které užíváte, a může změnit jejich dávkování poté, co začnete užívat přípravek Sovaldi.

Poradte se se svým lékařem o užívání přípravku Sovaldi, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

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

- rifapentin (lék používaný k léčbě infekcí včetně tuberkulózy).

A to proto, že mohou snížit účinnost přípravku Sovaldi.

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

- amiodaron (užívaný k léčbě nepravidelného srdečního tepu).

Pokud si nejste jistý(á), jaké léky lze s přípravkem Sovaldi užívat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a antikoncepce

Během užívání přípravku Sovaldi spolu s ribavirinem je nutno zabránit otěhotnění. Je velmi důležité, abyste si velmi pečlivě přečetl(a) také bod „Těhotenství“ v příbalové informaci pro ribavirin. Ribavirin může být velmi škodlivý pro nenarozené dítě. Proto v případě, že existuje možnost otěhotnění, je nutno při sexuálních aktivitách učinit speciální preventivní opatření.

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

Kojení

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání přípravku Sovaldi spolu s dalšími léky k léčbě infekce hepatitidou C hlásili pacienti únavu, závratě, rozmazané vidění a snížení pozornosti. Jestliže se po užití přípravku Sovaldi cítíte unavený(á), máte závratě, rozmazané vidění nebo sníženou pozornost, nevykonávejte činnosti jako řízení motorových vozidel, jízda na kole nebo obsluha strojů.

Přípravek Sovaldi obsahuje laktosu

- **Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.**

Přípravek Sovaldi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Sovaldi užívá

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

Doporučená dávka

Přípravek Sovaldi se užívá podle pokynů lékaře. Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho máte užívat přípravek Sovaldi a kolik sáčků máte užívat.

Doporučená dávka je **celý obsah sáčku (sáčků), užívaný jednou denně krátce před jídlem, krátce po jídle nebo s jídlem.**

K usnadnění polykání perorálních granulí přípravku Sovaldi lze použít jídlo nebo vodu, jak je uvedeno níže. Alternativně lze přípravek Sovaldi polykat bez jídla nebo vody.

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

Podávání granulí přípravku Sovaldi s jídlem k usnadnění polykání:

1. Držte sáček tak, aby linie řezu byla nahoře.
2. Jemně sáčkem zatřepejte, aby se obsah usadil.
3. Roztrhněte sáček podél linie řezu nebo ho podél linie řezu rozstříhnete nůžkami.
4. Opatrně nasypete obsah sáčku na jednu či více lžic nekyselého měkkého jídla, jako je čokoládový sirup, bramborová kaše nebo zmrzlina, o pokojové nebo nižší teplotě.
5. Ujistěte se, že v sáčku nezůstaly žádné granule.
6. Užijte všechny granule do 30 minut od jejich lehkého smíchání s jídlem.
7. Směs jídla a granulí spolkněte bez kousání, abyste se vyhnul(a) hořké chuti. Ujistěte se, že sníte všechno jídlo.

Podávání granulí přípravku Sovaldi bez jídla nebo vody nebo s vodou k usnadnění polykání:

1. Držte sáček tak, aby linie řezu byla nahoře.
2. Jemně sáčkem zatřepejte, aby se obsah usadil.
3. Roztrhněte sáček podél linie řezu nebo ho podél linie řezu rozstříhnete nůžkami.
4. Granule lze užívat tak, že je vložíte přímo do úst a spolknete bez kousání, abyste se vyhnul(a) hořké chuti, s nebo bez nekyselých tekutin, jako je voda, či bez nich. **Nepoužívejte** ovocné džusy, například jablečný, brusinkový, hroznový, pomerančový, ananasový, protože jsou kyselé a nemají se používat.
5. Ujistěte se, že v sáčku nezůstaly žádné granule.
6. Spolkněte všechny granule.

Jestliže zvracíte **za méně než 2 hodiny** po užití přípravku Sovaldi, užijte další sáček (sáčky). Jestliže zvracíte **za více než 2 hodiny** po užití přípravku Sovaldi, není potřebná další dávka, počkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu.

Potíže s ledvinami

Informujte svého lékaře, jestliže máte potíže s ledvinami nebo jestliže jste na dialýze.

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sovaldi

Je důležité nevynechat žádnou dávku tohoto přípravku.

Pokud vynecháte dávku:

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

Nepřestávejte užívat přípravek Sovaldi

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Pokud užíváte přípravek Sovaldi v kombinaci s amiodaronem (lék používaný k léčbě srdečních potíží), může se u Vás vyskytnout jeden nebo více z níže uvedených nežádoucích účinků:

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

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

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

Velmi časté nežádoucí účinky

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

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

Krevní testy mohou také ukázat:

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

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout nejvýše u 1 z 10 pacientů)

- změny nálady, pocit deprese, pocity úzkosti a neklidu,
- rozmazané vidění,
- silné bolesti hlavy (migréna), ztráta paměti, ztráta koncentrace,
- pokles tělesné hmotnosti,
- dušnost při námaze,
- nepříjemný pocit v oblasti břicha, zácpa, sucho v ústech, poruchy trávení, kyselý reflux (zpětný tok kyselého obsahu žaludku do jícnu),
- ztráta a řídnutí vlasů,
- suchá kůže,
- bolesti zad, svalové křeče,
- bolest na hrudi, pocit slabosti,
- zánět nosohltanu.

Jiné účinky, které se mohou objevit při léčbě sofosbuvirem:

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známá (z dostupných údajů nelze určit).

- rozsáhlá vyrážka s olupováním kůže, která může být doprovázena horečkou, příznaky podobnými chřipce, puchýři v ústech, očích a/nebo na pohlavních orgánech (Stevensův-Johnsonův syndrom).

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Sovaldi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sovaldi obsahuje

Léčivou látkou je sofosbuvirum.

- **Přípravek Sovaldi 150 mg obalené granule v sáčku** obsahuje sofosbuvirum 150 mg.
- **Přípravek Sovaldi 200 mg obalené granule v sáčku** obsahuje sofosbuvirum 200 mg.
- **Dalšími složkami jsou** mohohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, hyprolosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearyl-fumarát, hypromelosa, makrogol 400, kopolymer bazického butylovaného methakrylátu, mastek, kyselina stearová, natrium-lauryl-sulfát.

Jak přípravek Sovaldi vypadá a co obsahuje toto balení

Granule jsou bílé až bělavé a jsou uloženy v sáčku.

Dostupná je následující velikost balení:

- krabička obsahující 28 sáčků.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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