

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Софбувир**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Софбувир**Международное непатентованное или группировочное наименование:** софосбувир**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав****1 таблетка содержит:***Действующее вещество:*

Софосбувир 400,0 мг

*Вспомогательные вещества:**Ядро:*

Гипролоза 80,0

Кремния диоксид коллоидный 6,0

Мальтитол 134,0

Натрия стеарилфумарат 6,0

Повидон К30 14,0

Пленочная оболочка:

Титана диоксид 2,0

Макрогол 4000 2,1

Поливиниловый спирт 4,2

Тальк 1,7

Масса таблетки без оболочки 640,0*Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой* 650,0**Описание**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые. На изломе таблетка белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения гепатита С.

Код АТХ: J05AP08.**Фармакологические свойства*****Фармакодинамика*****Механизм действия**

Софосбувир является пан-генотипическим ингибитором РНК-зависимой РНК-

полимеразы NS5B вируса гепатита С (ВГС), необходимой для репликации вируса.

Софосбувир – нуклеотидное пролекарство, которое подвергается внутриклеточному метаболизму, в процессе которого формируется фармакологически активный аналог уридинтрифосфата (GS-461203). С помощью NS5B полимеразы GS-461203 может встраиваться в строящуюся цепочку РНК ВГС и действовать как обрыватель цепи. В диапазоне от 0,7 до 2,6 мкмоль этот активный метаболит софосбувира (GS-461203) подавлял активность полимеразы генотипов 1b, 2a, 3a и 4a ВГС, вызывая её 50% ингибирование (IC_{50}).

Активный метаболит софосбувира (GS-461203) не ингибирует полимеразы ДНК и РНК человека или полимеразу митохондриальной РНК.

Противовирусная активность

В исследованиях с использованием репликонов ВГС значения эффективной концентрации (EC_{50}) софосбувира против полноразмерных репликонов генотипов 1a, 1b, 2a, 3a и 4a составили 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 и 0,04 мкмоль соответственно, а значения EC_{50} софосбувира против химерных репликонов генотипа 1b, несущих последовательности NS5B из генотипов 2b, 5a или 6a, составили 0,014 – 0,015 мкмоль. Среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) EC_{50} софосбувира в отношении химерных репликонов, несущих последовательности NS5B из клинических изолятов, составило: $0,068 \pm 0,024$ мкмоль для генотипа 1a; $0,11 \pm 0,029$ мкмоль для генотипа 1b; $0,035 \pm 0,018$ мкмоль для генотипа 2 и $0,085 \pm 0,034$ мкмоль для генотипа 3a. Противовирусная активность софосбувира *in vitro* в отношении менее часто встречаемых генотипов 4, 5 и 6 была аналогичной активности в отношении генотипов 1, 2 и 3.

Не наблюдалось существенного изменения противовирусной активности софосбувира в присутствии 40% сыворотки человека.

Резистентность

В культуре клеток

Пониженная чувствительность к софосбувиру ассоциировалась с первичной заменой S282T в регионе NS5B всех исследованных генотипов репликонов ВГС (1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a). Сайт-направленный мутагенез подтвердил, что мутация S282T в репликонах 8 генотипов ответственна за снижение в 2-18 раз чувствительности к софосбувиру и уменьшение способности вируса к репликации на 89-99% по сравнению с вирусом гепатита С дикого типа. Рекомбинантная NS5B полимеразы из генотипов 1b, 2a, 3a и 4a, экспрессирующая замену S282T, продемонстрировала пониженную чувствительность к активному метаболиту софосбувира (GS-461203) по сравнению с

аналогичными полимеразам дикого типа.

В клинических исследованиях у взрослых

По данным объединенного анализа из 991 пациента, получавшего софосбувир в рамках клинических исследований (КИ) Фазы 3, 226 пациентов были отобраны для анализа резистентности вследствие вирусологической неудачи или досрочного прекращения приема исследуемого препарата и концентрации РНК ВГС >1000 МЕ/мл. Изменения последовательностей в NS5B по сравнению с исходным показателем оценили у 225 из 226 пациентов, при этом данные глубокого секвенирования (пороговое значение анализа 1%) были получены у 221 из этих пациентов. Замена S282T, связанная с устойчивостью к софосбувиру, не определялась ни у одного из этих пациентов ни методом глубокого секвенирования, ни методом популяционного секвенирования. Замена S282T в регионе NS5B была выявлена у единственного пациента, получавшего монотерапию софосбувиром в исследовании Фазы 2. У этого пациента исходно замены S282T составляли $<1\%$ и увеличились до $>99\%$ через 4 недели после окончания лечения, что привело к 13,5-кратному изменению значения EC_{50} софосбувира и снижению способности вируса к репликации. Замена S282T возвратилась к дикому типу в течение следующих 8 недель и больше уже не определялась методом глубокого секвенирования через 12 недель после прекращения терапии.

Две замены в регионе NS5B, L159F и V321A, были определены в образцах нескольких пациентов с генотипом 3 ВГС в период рецидива после прекращения терапии в рамках КИ Фазы 3. Изменений в фенотипической чувствительности к софосбувиру или рибавирину в изолятах пациентов с такими заменами не было обнаружено. Кроме того, замены S282R и L320F определялись методом глубокого секвенирования во время лечения у пациента с частичным ответом на терапию перед трансплантацией. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Влияние исходных полиморфизмов ВГС на эффективность лечения

Взрослые

Исходные последовательности NS5B определялись методом популяционного секвенирования у 1292 пациентов, принимавших участие в КИ Фазы 3. Замена S282T не определялась ни у одного пациента с имеющейся исходной последовательностью. При анализе влияния исходных полиморфизмов ВГС на исход терапии не наблюдалось статистически значимой связи между наличием любого исходного варианта NS5B ВГС и эффективностью лечения.

Дети

Наличие вариантов NS5B, ассоциированных с резистентностью, не влияло на исход

лечения. Все пациенты, у которых исходно определялись ассоциированные с резистентностью варианты в регионе нуклеозидной полимеразы NS5B, достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО) после лечения софосбувиром..

Перекрестная резистентность

Репликоны ВГС, экспрессирующие замену S282T, отвечающую за устойчивость к софосбувиру, были полностью чувствительны к другим классам препаратов для лечения гепатита С. Софосбувир сохранял активность в отношении вирусов с заменами L159F и L320F в регионе полимеразы NS5B, связанных с устойчивостью к другим нуклеозидным ингибиторам. Софосбувир полностью сохранял свою активность в отношении замен, связанных с резистентностью к другим противовирусным препаратам прямого действия с различными механизмами действия, таким как ненуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B, ингибиторы NS3 протеазы и ингибиторы NS5A.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность софосбувира оценивалась в пяти исследованиях с участием 1568 взрослых пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), вызванным вирусами генотипов 1 – 6.

Дети 12 лет и старше

Эффективность софосбувира у пациентов с ХГС в возрасте 12 и старше оценивали в открытом клиническом исследовании Фазы 2, в которое было включено 52 пациента с ВГС генотипа 2 (n = 13) или генотипа 3 (n = 39). Пациенты с ВГС 2 или 3 генотипа в рамках клинического исследования получали софосбувир с рибавирином в течение 12 или 24 недель соответственно.

У 100% (13/13) пациентов с гепатитом 2 и у 97 % (38/39) пациентов с генотипом 3 был достигнут УВО12. Ни у одного пациента не было зафиксировано вирусологической неудачи или рецидива. Один пациент с генотипом 3 достиг УВО4, однако не явился на визит, соответствующий УВО12.

Фармакокинетика

Софосбувир – нуклеотидное пролекарство, которое подвергается интенсивному метаболизму. Активный метаболит, образующийся в гепатоцитах, не обнаруживается в плазме крови. Основной (>90%) метаболит, GS-331007, не активен. Он формируется посредством последовательных и параллельных путей образования активного метаболита.

Всасывание

После приема внутрь софосбувир быстро всасывался, а его максимальная

концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигалась через 0,5-2 ч вне зависимости от величины принятой дозы. $C_{\max}$ неактивного метаболита (GS-331007) в плазме крови достигалась через 2-4 ч после приема препарата. По результатам популяционного анализа фармакокинетических данных у пациентов с генотипами 1-6 ВГС, значения площади под фармакокинетической кривой в течение 24 часов после приема препарата (AUC_{0-24}) для софосбувира и его неактивного метаболита (GS-331007) в равновесном состоянии составили 1010 нг•час/мл и 7200 нг•час/мл соответственно. По сравнению со здоровыми добровольцами, AUC_{0-24} софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у пациентов с ХГС была на 57% выше и на 39% ниже соответственно.

Влияние пищи

Прием софосбувира в однократной дозе со стандартизированной пищей с высоким содержанием жиров замедлял скорость всасывания софосбувира. Полнота всасывания софосбувира увеличивалась примерно в 1,8 раза, при этом наблюдалось незначительное влияние на $C_{\max}$. Прием пищи с высоким содержанием жиров не влиял на экспозицию неактивного метаболита (GS-331007).

Распределение

Софосбувир не является субстратом транспортных белков захвата в печени, транспортного полипептида органических анионов (OATP) 1B1 или 1B3, а также транспортного белка органических катионов (OCT) 1. Подвергаясь активной секреции почечными канальцами, неактивный метаболит (GS-331007) не является субстратом почечных транспортеров, включая переносчик органических анионов (OAT) 1 или 3, или OCT 2, белки множественной лекарственной резистентности (MRP2), Р-гликопротеин (P-gp), белок резистентности рака молочной железы (BCRP) или белок-переносчик MATE1. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами транспортных белков лекарственных препаратов P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1. GS-331007 не является ингибитором OAT1, OCT2 и MATE1.

Софосбувир примерно на 85% связывается с белками плазмы крови человека (данные *ex vivo*), и связывание не зависит от концентрации препарата в диапазоне 1-20 мкг/мл. Неактивный метаболит (GS-331007) в минимальной степени связывается с белками плазмы крови человека. После однократного приема 400 мг [^{14}C]-софосбувира здоровыми добровольцами, соотношение радиоактивности ^{14}C в крови/плазме составляет приблизительно 0,7.

Метаболизм

Софосбувир интенсивно метаболизируется в печени с формированием фармакологически активного нуклеозидного (уридинового) аналога трифосфата (GS-

461203). Метаболический путь активации включает последовательный гидролиз молекулы карбоксилэстеразы катепсином А (CatA) или карбоксилэстеразой 1 (CES1) и расщепление фосфорамидата нуклеотид-связывающим белком 1 с гистидиновыми триадами (HINT1) с последующим фосфорилированием путем биосинтеза пиримидинового нуклеотида. Дефосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного неактивного (>90%) метаболита, который не может быть полностью рефосфорилирован, и не обладает активностью против HCV *in vitro*. Софосбувир и неактивный метаболит (GS-331007) не являются ни субстратами, ни ингибиторами UGT1A1 или изоферментов цитохрома CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6.

После однократного, перорального приема 400 мг [¹⁴C]-софосбувира, системная экспозиция софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) составила примерно 4% и >90% соответственно, от системной экспозиции софосбувира и его метаболитов (сумма AUC софосбувира и его метаболитов с коррекцией на молекулярную массу).

Выведение

После однократного, перорального приема 400 мг [¹⁴C]-софосбувира среднее общее выведение радиоактивной дозы составило 92%, при этом приблизительно 80%, 14% и 2,5% выводилось почками, кишечником и легкими соответственно. Большая часть дозы софосбувира, выводимая почками, представляла неактивный метаболит (GS-331007) (78%), тогда как 3,5% выводилось в виде софосбувира. Эти данные показывают, что почечный клиренс является основным путем выведения неактивного метаболита (GS-331007) с преимущественной активной секрецией. Средний период полувыведения софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) составляет 0,4 часа и 27 часов соответственно.

Линейность/нелинейность

Установлено, что при приеме натошак софосбувира в дозах от 200 мг до 400 мг значения площади под фармакокинетической кривой (AUC) для софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) практически пропорциональны дозе.

Особые группы пациентов

Дети 12 лет и старше

Экспозиция софосбувира и неактивного метаболита GS-331007 после применения софосбувира (400 мг) у детей с 12 до 18 была сравнима с экспозицией у взрослых в исследованиях Фазы 2/3. Параметры фармакокинетики софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у детей до 12 лет не установлены.

Пожилые пациенты

У пациентов с ХГС показано, что в возрастном диапазоне от 19 до 75 лет возраст не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007). В рамках КИ частота ответа у пациентов в возрасте от 65 лет и старше и у молодых пациентов были схожими.

Пол и раса

Не установлено клинически значимых различий в параметрах фармакокинетики софосбувира и неактивного метаболита в зависимости от пола и расы пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию софосбувира и его метаболита GS-331007 по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек (как описано ниже) суммировано в Таблице 1.

Таблица 1. Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию (AUC) софосбувира и его метаболита GS-331007 по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек

	Пациенты без ВГС					Пациенты, инфицированные ВГС	
	почечная недостаточность легкой степени тяжести (pСКФ ≥ 50 и < 80 мл/мин/1,73 м ²)	почечная недостаточность средней степени тяжести (pСКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м ²)	почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)	терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа		почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)	терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа
				прием дозы препарата за 1 час до проведения диализа	прием дозы препарата через 1 час после проведения диализа		
Софосбувир	↑ в 1,6 раза	↑ в 2,1 раза	↑ в 2,7 раза	↑ в 1,3 раза	↑ в 1,6 раза	↑ в ~2 раза	↑ в 1,9 раза
GS-331007	↑ в 1,6 раза	↑ в 1,9 раза	↑ в 5,5 раза	↑ в ≥ 10 раз	↑ в ≥ 20 раз	↑ в ~7 раз	↑ в 21 раз

Фармакокинетика софосбувира изучалась после приема разовой дозы софосбувира 400 мг взрослыми пациентами, не инфицированными ВГС, с нарушением функции почек легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации [pСКФ] ≥ 50 и < 80 мл/мин/1,73 м²), средней (pСКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) степени тяжести, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым необходимо проведение гемодиализа. Фармакокинетику

софосбувира оценивали в сравнении со взрослыми пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ >80 мл/мин/1,73 м²). Неактивный метаболит GS-331007 эффективно выводился при гемодиализе с коэффициентом экстракции примерно 53%. После однократного приема 400 мг софосбувира при 4-часовом сеансе гемодиализа выводилось 18% принятой дозы софосбувира.

Фармакокинетика софосбувира и GS-331007 у взрослых пациентов, инфицированных ВГС, с почечной недостаточностью тяжелой степени, принимавших софосбувир в дозе 200 мг с рибавирином (n = 10), или софосбувир в дозе 400 мг с рибавирином (n = 10) в течение 24 недель, или комбинацию ледипасвир/софосбувир в дозе 90 мг/400 мг в течение 12 недель (n = 18), была сопоставима с фармакокинетикой у взрослых пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, не инфицированных ВГС. Фармакокинетика софосбувира и GS-331007 изучалась у взрослых пациентов, инфицированных ВГС, с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа, принимавших комбинацию ледипасвир/софосбувир (n = 94) в течение 8, 12 или 24 недель или комбинацию велпатасвир/софосбувир (n = 59) в течение 12 недель, и оценивалась в сравнении с пациентами без почечной недостаточности, принимавшими участие в клинических исследованиях комбинаций ледипасвир/софосбувир и велпатасвир/софосбувир 2/3 фазы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика софосбувира изучалась в исследовании с участием взрослых пациентов, инфицированных ВГС, с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (классы В и С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт), которые принимали софосбувир в дозе 400 мг в течение 7 дней. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени AUC₀₋₂₄ софосбувира была на 126% и 143% выше у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести, а AUC₀₋₂₄ неактивного метаболита (GS-331007) была выше на 18% и 9% соответственно. Популяционный анализ фармакокинетических данных у пациентов с ХГС показал, что цирроз печени не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007). У пациентов с печеночной недостаточностью легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести не рекомендуется изменять дозу софосбувира.

Взаимосвязь фармакокинетики/фармакодинамики

Было показано, что эффективность лечения в виде быстрого вирусологического ответа коррелирует с величиной экспозиции софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007). Тем не менее, ни один из этих параметров не является основным суррогатным

маркером для оценки эффективности (УВО12) при применении терапевтической дозы 400 мг.

Показания к применению

Препарат Софбувир показан к применению в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов и детей в возрасте с 12 до 18 лет.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к софосбувиру или любому другому компоненту препарата.
- Беременность.
- Детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Декомпенсированный цирроз печени, если препарат Софбувир применяют в комбинации с пэгинтерфероном альфа/рибавирином или с рибавирином (безопасность и эффективность не установлены); см. также противопоказания к применению пэгинтерферона альфа и рибавирина в инструкциях по медицинскому применению соответствующих препаратов.
- Пациентам, получающим сильные индукторы Р-гликопротеина в кишечнике (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, и зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]). Одновременное применение может значительно снижать плазменную концентрацию софосбувира и приводить к снижению эффективности препарата Софбувир (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- У пациентов с ВГС генотипов 1, 4, 5 и 6, ранее получавших противовирусную терапию, особенно в случаях, когда имели место один и более факторов, исторически связанных с низкой частотой ответа на терапию препаратами на основе интерферона (прогрессирующий фиброз/цирроз печени, высокая вирусная нагрузка на исходном уровне, негроидная раса, наличие не-СС аллели гена IL28B).
- У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение гемодиализа (препарат может применяться у

данных групп пациентов без коррекции дозы, когда другие подходящие варианты лечения недоступны).

- У пациентов с сахарным диабетом (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов, одновременно принимающих другие противовирусные препараты для лечения гепатита С (например, теллапревир или боцепревир).
- В комбинации с амиодароном.
- В сочетании с лекарственными препаратами, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина в кишечнике (например, модафинил, окскарбазепин и рифапентин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Нет достаточных данных (менее 300 исходов беременностей) о применении софосбувира во время беременности. Необходимо избегать применения софосбувира во время беременности.

Результаты доклинических исследований на животных не обнаружили прямую или опосредованную репродуктивную токсичность софосбувира. Применение максимальных доз у крыс и кроликов не выявило влияния на внутриутробное развитие плода. Тем не менее, нельзя полностью оценить действие предельных концентраций софосбувира у животных и соотнести его с действием рекомендуемых клинических доз у человека.

Применение препарата Софбувир в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином

Однако, если одновременно с софосбувиром применяется рибавирин, применимы противопоказания к применению рибавирина во время беременности (см. также инструкцию по применению рибавирина). В случаях, когда препарат Софбувир применяется в комбинации с рибавирином или с пэгинтерфероном альфа/рибавирином, необходимо предпринять все необходимые меры **для предупреждения беременности** у пациенток и партнерш мужчин-пациентов. У всех экспериментальных животных при применении рибавирина были отмечены выраженные тератогенные и/или эмбриогенные эффекты (см. раздел «Особые указания»). Женщины с сохраненным детородным потенциалом или их партнеры должны применять эффективные методы контрацепции в период лечения и после его окончания в течение необходимого периода времени, согласно рекомендациям по применению рибавирина (см. инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации).

Грудное вскармливание

Не известно, проникают ли софосбувир и его метаболиты в грудное молоко человека. Имеющиеся данные доклинических исследованиях фармакокинетики свидетельствуют об экскреции метаболитов с грудным молоком.

Поскольку риск для плода/новорожденного нельзя исключить, препарат Софбувир не следует применять в период грудного вскармливания.

Влияние на репродуктивную функцию

Данные о влиянии софосбувира на репродуктивную функцию человека отсутствуют. В доклинических исследованиях не установлено неблагоприятного влияния на репродуктивную функцию.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Лечение препаратом Софбувир должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения хронического гепатита С.

Рекомендуемая доза препарата Софбувир для взрослых и детей от 12 до 18 лет составляет одну таблетку, 400 мг, для приема внутрь один раз в сутки во время еды. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки не следует разжевывать или разламывать в связи с неприятным вкусом действующего вещества.

Если опоздание в приеме препарата Софбувир составило **менее 18 часов**, пациенту следует как можно скорее принять очередную дозу, а затем продолжить обычный прием препарата.

Если опоздание в приеме препарата Софбувир составило **более 18 часов**, пациенту следует подождать и прием следующей таблетки осуществить в обычное время.

Необходимо информировать пациента, что прием двойной дозы не рекомендуется.

Если у пациента возникла рвота в течение 2 часов после приема препарата Софбувир, необходимо принять еще одну дозу препарата.

Если у пациента возникла рвота спустя 2 часа после приема препарата Софбувир, нет необходимости в приеме еще одной дозы препарата (всасывание большей части дозы препарата происходит в течение 2 часов).

Препарат Софбувир должен применяться в комбинации с другими лекарственными препаратами.

Монотерапия препаратом Софбувир не рекомендуется. Также см. инструкции по медицинскому применению на лекарственные препараты, применяемые совместно с препаратом Софбувир. Лекарственные препараты, рекомендуемые к совместному применению с препаратом Софбувир, и длительность комбинированной терапии

представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Лекарственные препараты, рекомендуемые к совместному применению с препаратом Софбувир, и длительность комбинированной терапии для взрослых пациентов и пациентов детского возраста от 12 лет и старше

Популяция пациентов*	Терапия	Длительность
	Софбувир + рибавирин ^c + пэгинтерферон альфа	12 недель ^{a,b}
Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С генотипов 1,4, 5 или 6	Софбувир + рибавирин ^c Только для применения у пациентов, которые не переносят или не подходят для терапии пэгинтерфероном альфа (см. раздел «Особые указания»)	24 недели
Взрослые пациенты и пациенты детского возраста от 12 лет и старше с хроническим гепатитом С генотипа 2	Софбувир + рибавирин ^{c, d}	12 недель ^b
Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 3	Софбувир + рибавирин ^c + пэгинтерферон альфа	12 недель ^b
	Софбувир + рибавирин ^c	24 недели
Пациенты детского возраста от 12 лет и старше с хроническим гепатитом С генотипа 3	Софбувир + рибавирин ^d	24 недели
Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С, ожидающие трансплантацию печени	Софбувир + рибавирин ^c	До трансплантации печени ^c

* Включает пациентов, одновременно инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

- а. Для пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1, которые ранее получали терапию, отсутствуют данные о комбинированной терапии препаратом Софбувир рибавирином и пэгинтерфероном альфа (см. раздел «Особые указания»).*
- б. Следует рассмотреть возможность потенциального увеличения продолжительности лечения с 12 недель до 24 недель, особенно для подгрупп пациентов, у которых имеются один или несколько факторов, исторически связанных с более низкой частотой ответа на терапию препаратами на основе интерферона (например,*

прогрессирующий фиброз/цирроз, высокая вирусная нагрузка на исходном уровне, негроидная раса, наличие не-СС аллели гена IL28B, отсутствие ответа на предшествующее лечение пэгинтерфероном альфа и рибавирином).

- с. Для взрослых пациентов доза рибавирина определяется исходя из массы тела пациента ($<75 \text{ кг} = 1000 \text{ мг}$ и $\geq 75 \text{ кг} = 1200 \text{ мг}$); препарат принимают внутрь во время еды в два приема.
- д. Рекомендованные дозы рибавирина для детей 12 лет и старше см. в Таблице 3.
- е. См. ниже раздел «Особые группы пациентов» – пациенты, ожидающие трансплантацию печени.

Пациентам детского возраста 12 лет и старше рекомендуется принимать рибавирин внутрь во время еды в два приема следующим образом.

Таблица 3. Рекомендованные дозы рибавирина в комбинации с препаратом Софбувир у детей, инфицированных ВГС, от 12 лет и старше

Масса тела, кг	Суточная доза рибавирина*
<47	15 мг/кг/сут.
47–49	600 мг/сут.
50–65	800 мг/сут.
66–80	1000 мг/сут.
>81	1200 мг/сут.

* Суточная доза рибавирина корректируется в зависимости от массы тела и принимается внутрь в виде разделенной на два приема дозы во время еды.

Данные о совместном применении с другими противовирусными препаратами для лечения гепатита С смотрите в разделе «Особые указания».

Корректировка дозы у взрослых пациентов

Не рекомендуется снижать дозу препарата Софбувир.

Если софосбувир применяется в комбинации с пэгинтерфероном альфа, и у пациента развилась серьёзная нежелательная реакция, потенциально связанная с этим лекарственным препаратом, пэгинтерфероном альфа, то дозу последнего следует уменьшить или прекратить его прием. Для получения дополнительной информации о возможности снижения дозы и/или прекращении терапии пэгинтерфероном альфа см. инструкцию по медицинскому применению препарата пэгинтерферон альфа.

Если у пациента развилась серьёзная нежелательная реакция, потенциально связанная с рибавирином, то следует уменьшить дозу рибавирина или прекратить его применение, если приемлемо, до того момента, когда нежелательная реакция исчезнет или уменьшится ее тяжесть. В Таблице 4 приведены рекомендации по изменению дозы рибавирина и его отмене, с учетом концентрации гемоглобина и состояния сердечно-

сосудистой системы пациента.

Таблица 4. Руководство по изменению дозы рибавирина при его совместном применении с препаратом Софбувир у взрослых пациентов

Лабораторные значения	Снизить дозу рибавирина до 600 мг/сутки если:	Отменить прием рибавирина если:
Концентрация гемоглобина у пациентов без заболевания сердца	< 10 г/дл	<8,5 г/дл
Концентрация гемоглобина у пациентов с заболеванием сердца в анамнезе в стабильном состоянии	снижение концентрации гемоглобина на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель терапии	<12 г/дл, несмотря на применение препарата в течение 4 недель в пониженной дозе

После отмены рибавирина вследствие отклонения от нормы лабораторного показателя или развития клинических симптомов, можно попробовать возобновить терапию рибавирином в дозе 600 мг/сутки, а далее увеличить дозу до 800 мг/сутки. Однако не рекомендуется повышать дозу рибавирина до первоначальной дозы (1000 мг – 1200 мг в сутки)

Корректировка дозы у детей 12 лет и старше

Снижение дозы препарата Софбувир не рекомендуется.

Если у пациента наблюдается серьезная нежелательная реакция, потенциально связанная с применением рибавирина, следует скорректировать дозу рибавирина или отменить препарат, если применимо, до прекращения нежелательной реакции или уменьшения степени тяжести реакции. Рекомендации по коррекции дозы рибавирина или его отмене см. в инструкции по применению рибавирина.

Отмена терапии у взрослых и детей 12 лет и старше

Если полностью прекращено применение других лекарственных препаратов, назначавшихся в комбинации с препаратом Софбувир, то следует отменить и терапию препаратом Софбувир (см. раздел «Особые указания»).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Не требуется корректировать дозу препарата у пожилых пациентов.

Почечная недостаточность

Не требуется корректировать дозу препарата Софбувир у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. Данные по безопасности применения препарата Софбувир у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой

степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадии почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, ограничены. Препарат Софбувир может применяться у данных групп пациентов без коррекции дозы, когда другие подходящие варианты лечения недоступны (см. раздел «Фармакокинетика», «Побочное действие» и «Особые указания»).

Печеночная недостаточность

Не требуется корректировать дозу препарата Софбувир у пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени тяжести (класс А, В или С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт) (см. раздел «Фармакокинетика»). Безопасность и эффективность препарата Софбувир у пациентов с декомпенсированным циррозом печени не установлены (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты, ожидающие трансплантацию печени

При определении длительности применения препарата Софбувир у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, необходимо руководствоваться оценкой соотношения польза-риск для конкретного пациента.

Взрослые пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Терапия препаратом Софбувир в комбинации с рибавирином в течение 24 недель показана к применению у пациентов, перенесших трансплантацию печени. Рекомендуется принимать рибавирин в начальной дозе, соответствующей 400 мг, внутрь в два приема во время еды. При хорошей переносимости начальной дозы, ее можно увеличить вплоть до максимальной – 1000-1200 мг в сутки (1000 мг для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг для пациентов с массой тела ≥ 75 кг). При плохой переносимости начальной дозы рибавирина ее необходимо снизить в соответствии с клиническими показателями, на основании значения уровня гемоглобина (см. раздел «Фармакодинамика»).

Дети до 12 лет

Безопасность и эффективность терапии препаратом Софбувир у детей до 12 лет не установлены.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности у взрослых

Оценка нежелательных реакций проводилась на основании объединенных данных, полученных в ходе пяти клинических исследований Фазы 3 (как контролируемых, так и не контролируемых).

Софосбувир изучался при применении в комбинации с рибавирином в сочетании или без пэгинтерферона альфа. На фоне этой комбинированной терапии не было

идентифицировано нежелательных реакций, специфичных для софосбувира. Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмеченными у пациентов, получавших софосбувир и рибавирин или софосбувир, рибавирин и пэгинтерферон альфа, были утомляемость, головная боль, тошнота и бессонница.

Обзорная таблица нежелательных лекарственных реакций, связанных с препаратом, основанная на клинических исследованиях и пострегистрационном опыте применения

Следующие нежелательные реакции были идентифицированы при применении софосбувира в комбинации с рибавирином или в комбинации с пэгинтерфероном альфа/рибавирином (Таблица 5). Нежелательные реакции сгруппированы ниже согласно классам систем и органов и частоте возникновения. Частота нежелательных реакций определялась в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 5: Нежелательные реакции, идентифицированные при применении софосбувира в комбинации с рибавирином или с пэгинтерфероном альфа/рибавирином

Частота	софосбувир + рибавирин	софосбувир + пэгинтерферон альфа + рибавирин
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания:</i>		
Часто	назофарингит	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>		
Очень часто	снижение концентрации гемоглобина	анемия, нейтропения, снижение числа лимфоцитов, снижение числа тромбоцитов
Часто	анемия	
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i>		
Очень часто		снижение аппетита
Часто		снижение массы тела
<i>Нарушения психики:</i>		
Очень часто	бессонница	бессонница
Часто	депрессия	депрессия, тревожность, возбуждение
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>		
Очень часто	головная боль	головокружение, головная боль
Часто	нарушение внимания	мигрень, ухудшение памяти, нарушение внимания

<i>Нарушения со стороны органа зрения:</i>		
Часто		нечеткость зрения
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i>		
Очень часто		одышка, кашель
Часто	одышка, одышка при физической нагрузке, кашель	одышка при физической нагрузке
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i>		
Очень часто	тошнота	диарея, тошнота, рвота
Часто	дискомфорт в животе, запор, диспепсия	запор, сухость во рту, гастроэзофагеальный рефлюкс
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i>		
Очень часто	повышение концентрации билирубина в крови	повышение концентрации билирубина в крови
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>		
Очень часто		сыпь, зуд
Часто	алопеция, сухость кожи, зуд	алопеция, сухость кожи
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:</i>		
Очень часто		артралгия, миалгия
Часто	артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, миалгия	боль в спине, мышечные спазмы
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i>		
Очень часто	утомляемость, раздражительность	озноб, утомляемость, гриппоподобное состояние, раздражительность, боль, лихорадка
Часто	лихорадка, астения	боль в груди, астения

Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций

Брадикардия и блокада сердца

Были случаи развития выраженной брадикардии и блокады сердца при применении режимов, содержащих софосбувир в сочетании с амиодароном и/или другими лекарственными препаратами, замедляющими частоту сердечных сокращений (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Нарушения со стороны кожи

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона.

Другие особые группы пациентов

Сочетанная инфекция ВИЧ/ВГС

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС был аналогичен таковому у пациентов, инфицированных только ВГС, получавших софосбувир и рибавирин в ходе клинических исследований.

Пациенты, ожидающие трансплантацию печени

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у пациентов с ХГС ожидающих трансплантацию печени был схожим с таковым у пациентов, получавших софосбувир и рибавирин в ходе клинических исследований.

Пациенты с почечной недостаточностью

В открытом клиническом исследовании софосбувир в виде фиксированной комбинации с ледипасвиром применялся в течение 12 недель у 18 пациентов с ХГС генотипа 1 и почечной недостаточностью тяжелой степени. Безопасность софосбувира в виде фиксированной комбинации с ледипасвиром или велпатасвиром оценивалась в клинических исследованиях, включавших 154 пациента с терминальной стадией почечной недостаточности, когда требуется проведение диализа. В этих условиях экспозиция метаболита софосбувира GS-331007 увеличивалась в 20 раз, превышая уровни, при которых в доклинических исследованиях наблюдались нежелательные реакции. По результатам оценки этих ограниченных клинических данных по безопасности профиль нежелательных явлений и летальных исходов на фоне приема препарата практически не отличался от ожидаемого профиля у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Взрослые пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у пациентов с ХГС, перенесших трансплантацию печени, был схожим с таковым у пациентов, получавших софосбувир и рибавирин в ходе Фазы 3 клинических исследований. В клиническом исследовании 0126 (Фаза 2) очень частым явлением, отмеченным у 32,5% пациентов (у 13 из 40 пациентов), было снижение уровня гемоглобина <10 г/дл во время лечения, причем у одного пациента снижение уровня гемоглобина составило $<8,5$ г/дл. Восемью пациентам (20 %) были назначены эритропоэтин и/или препараты крови. Прием исследуемых препаратов был прекращен, модифицирован или прерван в связи с нежелательными явлениями у пяти пациентов (12,5 %).

Дети 12 лет и старше

Безопасность и эффективность софосбувира у детей от 12 лет до 18 лет основаны на данных, полученных у 52 пациентов, получавших лечение софосбувиром и рибавирином в течение 12 недель (пациенты с генотипом 2) и в течение 24 недель (пациенты с генотипом 3) в открытом клиническом исследовании Фазы 2.

Наблюдаемые нежелательные реакции были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми в клинических исследованиях комбинированного лечения софосбувиром и рибавирином у взрослых (см. таблицу 5).

Передозировка

Симптомы

Наибольшей, документально зафиксированной дозой софосбувира была однократная, сверхтерапевтическая доза софосбувира 1200 мг, применяемая у 59 здоровых добровольцев. На фоне приема этой дозы препарата не было отмечено неожиданных НЛР, все выявленные НЛР были схожи по своей частоте и тяжести с таковыми у пациентов группы плацебо и группы софосбувира (400 мг).

Лечение

Специфический антидот для препарата Софбувир отсутствует. В случае передозировки за пациентом необходимо наблюдать для своевременного выявления признаков токсичности.

Лечение передозировки препаратом Софбувир включает общие поддерживающие мероприятия, в том числе мониторинг показателей жизненно важных функций и клинического состояния пациента. Гемодиализ может эффективно удалить (клиренс 53%) основной неактивный метаболит (GS-331007) из крови. Сеанс гемодиализа длительностью 4 часа удалял 18% от принятой дозы препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Софосбувир – нуклеотидное пролекарство. После приема препарата Софбувир, софосбувир быстро абсорбируется и подвергается выраженному пресистемному метаболизму в печени и кишечнике. Внутриклеточное гидролитическое расщепление пролекарства катализируется ферментами, включая карбоксилэстеразу 1; последовательное фосфорилирование, катализируемое нуклеотидными киназами, приводит к формированию фармакологически активного нуклеозидного (уридинового) аналога трифосфата. Преимущественным неактивным метаболитом, циркулирующим в крови, является GS-331007, составляющий более 90% связанной с препаратом системной экспозиции и образующийся в результате последовательных биохимических путей, идущих параллельно с образованием активного метаболита. Исходный софосбувир составляет около 4% связанной с препаратом системной экспозиции (см. раздел «Фармакокинетика»). В исследованиях клинической фармакологии в целях фармакокинетического анализа исследовали как софосбувир, так и GS-331007.

Софосбувир, в отличие от GS-331007, является субстратом переносчика P-

гликопротеина и белка резистентности молочной железы (BCRP). Лекарственные препараты, являющиеся сильными индукторами Р-гликопротеина в кишечнике (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]), могут значительно снижать плазменную концентрацию софосбувира, приводя к снижению терапевтической эффективности препарата Софбувир, поэтому их применение одновременно с препаратом Софбувир противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Лекарственные препараты, относящиеся к умеренным индукторам Р-гликопротеина в кишечнике (например, модафинил, окскарбазепин и рифапентин) могут снижать концентрацию софосбувира в плазме крови, что приводит к снижению терапевтического эффекта софосбувира. Совместное применение таких лекарственных препаратов с препаратом Софбувир не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Совместное применение препарата Софбувир с лекарственными препаратами – ингибиторами Р-гликопротеина и/или BCRP – может повышать концентрацию софосбувира в плазме без одновременного увеличения концентрации GS-331007. Таким образом, препарат Софбувир можно применять одновременно с ингибиторами Р-гликопротеина и/или BCRP. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами Р-гликопротеина и BCRP, поэтому не предполагается повышения экспозиции лекарственных препаратов, которые являются субстратами этих переносчиков.

Внутриклеточная активация метаболизма софосбувира опосредуется гидролазой с низкой аффинностью и высокой активностью, а также путями нуклеотидного фосфорилирования, на которые совместное применение других лекарственных препаратов практически не влияет.

Пациенты, получающие терапию антагонистами витамина К

Поскольку при совместном применении с препаратом Софбувир может изменяться функция печени, рекомендуется тщательный мониторинг значений международного нормализованного отношения (МНО).

Влияние противовирусных препаратов прямого действия на препараты, метаболизирующиеся в печени

Изменение функции печени при приеме противовирусных препаратов прямого действия для выведения ВГС из организма может оказывать влияние на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся в печени (например, иммуносупрессивных препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина).

Другие взаимодействия

В Таблице 6 ниже приведена информация о лекарственном взаимодействии препарата

Софбувир с возможными сопутствующими лекарственными средствами (где 90% доверительный интервал (ДИ) отношения скорректированных средних геометрических (GLSM) был не изменен «↔», увеличен «↑», или уменьшен «↓» по сравнению с заранее установленными границами эквивалентности). В таблицу не включены все препараты.

Таблица 6. Взаимодействия между препаратом Софбувир и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	Влияние на концентрации препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Рекомендация при совместном применении с препаратом Софбувир
АНАЛЕПТИКИ		
Модафинил	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Предполагается, что при совместном применении препарата Софбувир с модафинилом снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Софбувир. Такое совместное применение не рекомендуется.
АНИТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Амиодарон	Влияние на концентрации амиодарона и софосбувира неизвестно.	Совместное применение амиодарона с софосбувир-содержащими режимами может приводить к развитию серьезной симптоматической брадикардии. Использовать только в случае отсутствия альтернативы. Рекомендуется тщательный мониторинг, если данный препарат применяется одновременно с препаратом Софбувир (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).
АНИТИКОАГУЛЯНТЫ		
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не изучалось.	Рекомендуется тщательный контроль МНО при совместном применении с антагонистами витамина К. Это связано с изменением функции печени в ходе терапии препаратом Софбувир.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фенобарбитал	Взаимодействие не	Препарат Софбувир противопоказан

Фенитоин	изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	одновременно с фенobarбиталом и фенитоином (см. раздел «Противопоказания»).
Карбамазепин	<i>Софосбувир</i> ↓ C_{max} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C_{min} (NA) (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Софбувир противопоказан одновременно с карбамазепином (см. раздел «Противопоказания»).
Окскарбазепин	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Предполагается, что при совместном применении препарата Софбувир с окскарбазепином снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Софбувир. Такое совместное применение не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин ^f (600 мг однократная доза)	<i>Софосбувир</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) (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Софбувир противопоказан одновременно с рифампицином (см. раздел «Противопоказания»).
Рифабутин	<i>Софосбувир</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) (Индукция	Не требуется коррекция дозы препарата Софбувир при одновременном применении с рифабутином.

	Р-гликопротеина)	
Рифапентин	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Предполагается, что при совместном применении препарата Софбувир с рифапентином, снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Софбувир. Такое совместное применение не рекомендуется (см. раздел «С осторожностью»).
ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный [<i>Hypericum perforatum</i>]	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Софбувир противопоказан одновременно с препаратами, содержащими зверобой продырявленный (см. раздел «Противопоказания»).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХГС: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВГС		
Боцепревир (ВОС) Телапревир (TPV)	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↑ Софосбувир (TPV) ↔ Софосбувир (ВОС) ↔ GS-331007 (TPV или ВОС)	Отсутствуют данные о лекарственном взаимодействии софосбувира с боцепревирином или теллапревирином.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон ^f (Поддерживающая терапия метадонотом [от 30 до 130 мг/сутки])	<i>R-метадон</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77, 1,14) <i>S-метадон</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74, 1,22) <i>Софосбувир</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00, 1,69) C_{min} (NA) GS-331007 ↓ C_{max} 0,73^c (0,65, 0,83)	При совместном применении софосбувира с метадонотом не требуется корректировать дозу софосбувира или метадона.

	⇔ AUC 1,04 ^c (0,89, 1,22) C _{min} (NA)	
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин ^e (600 мг однократная доза)	<i>Циклоспорин</i> ⇔ C _{max} 1,06 (0,94, 1,18) ⇔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) C _{min} (NA) <i>Софосбувир</i> ↑ C _{max} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53, 0,69) ⇔ AUC 1,04 (0,90, 1,20) C _{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с циклоспорином корректировать дозу софосбувира или циклоспорины на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы циклоспорины и тщательный мониторинг.
Такролимус ^e (5 мг однократная доза)	<i>Такролимус</i> ↓ C _{max} 0,73 (0,59, 0,90) ⇔ AUC 1,09 (0,84, 1,40) C _{min} (NA) <i>Софосбувир</i> ↓ C _{max} 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) C _{min} (NA) GS-331007 ⇔ C _{max} 0,97 (0,83, 1,14) ⇔ AUC 1,00 (0,87, 1,13) C _{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с такролимусом корректировать дозу софосбувира или такролимуса на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы такролимуса и тщательный мониторинг.
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ		
Эфавиренз ^f (600 мг один раз в сутки) ^d	<i>Эфавиренз</i> ⇔ C _{max} 0,95 (0,85, 1,06) ⇔ AUC 0,96 (0,91, 1,03) ⇔ C _{min} 0,96 (0,93, 0,98) <i>Софосбувир</i> ↓ C _{max} 0,81 (0,60, 1,10) ⇔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0,77 (0,70, 0,84) ⇔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C _{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с эфавирензом не требуется корректировать дозу софосбувира или эфавиренза.

Эмтрицитабин ^f (200 мг один раз в сутки) ^d	<i>Эмтрицитабин</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98, 1,11) <i>Софосбувир</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с эмтрицитабином не требуется корректировать дозу софосбувира или эмтрицитабина.
Тенофовира дизопроксила фумарат ^f (300 мг один раз в сутки) ^d	<i>Тенофовир</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08, 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91, 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91, 1,07) <i>Софосбувир</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с тенофовира дизопроксила фумаратом не требуется корректировать дозу софосбувира или тенофовира дизопроксила фумарата.
Рилпивирин ^f (25 мг один раз в сутки)	<i>Рилпивирин</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97, 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94, 1,04) <i>Софосбувир</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90, 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,27) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,04) C_{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с рилпивирином не требуется корректировать дозу софосбувира или рилпивирин.
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ		
Дарунавир, усиленный ритонавиром ^f (800/100 мг один раз	<i>Дарунавир</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00)	При совместном применении софосбувира с дарунавиром не требуется корректировать дозу софосбувира или дарунавир (усиленного ритонавиrom).

в сутки)	$\Leftrightarrow C_{\min}$ 0,86 (0,78, 0,96) <i>Софосбувир</i> $\uparrow C_{\max}$ 1,45 (1,10, 1,92) $\uparrow$ AUC 1,34(1,12, 1,59) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\Leftrightarrow C_{\max}$ 0,97 (0,90, 1,05) $\Leftrightarrow$ AUC 1,24 (1,18, 1,30) $C_{\min}$ (NA)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ		
Ралтегравир ^f (400 мг один раз в сутки)	<i>Ралтегравир</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,57 (0,44, 0,75) $\downarrow$ AUC 0,73 (0,59, 0,91) $\Leftrightarrow C_{\min}$ 0,95 (0,81, 1,12) <i>Софосбувир</i> $\Leftrightarrow C_{\max}$ 0,87 (0,71, 1,08) $\Leftrightarrow$ AUC 0,95 (0,82, 1,09) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\Leftrightarrow C_{\max}$ 1,09 (0,99, 1,20) $\Leftrightarrow$ AUC 1,03 (0,97, 1,08) $C_{\min}$ (NA)	При совместном применении софосбувира с ралтегравиром не требуется корректировать дозу софосбувира или ралтегравира.
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Норгестимат/ этинилэстрадиол	<i>Норгестромин</i> $\Leftrightarrow C_{\max}$ 1,06 (0,93, 1,22) $\Leftrightarrow$ AUC 1,05 (0,92, 1,20) $C_{\min}$ (NA) <i>Норгестрел</i> $\Leftrightarrow C_{\max}$ 1,18 (0,99, 1,41) $\Leftrightarrow$ AUC 1,19 (0,98, 1,44) $C_{\min}$ (NA) <i>Этинилэстрадиол</i> $\Leftrightarrow C_{\max}$ 1,14 (0,96, 1,36) $\Leftrightarrow$ AUC 1,08 (0,93, 1,25) $C_{\min}$ (NA)	При совместном применении софосбувира с норгестиматом/ этилэстрадиолом не требуется корректировать дозу норгестимата/ этинилэстрадиола.

NA = отсутствует/не применимо

- а. Среднее соотношение (90% ДИ) параметров фармакокинетики препарата, применяемого с/без софосбувира, и среднее соотношение параметров фармакокинетики софосбувира и GS-331007 с/без одновременно применяемого препарата. Отсутствие эффекта = 1.00.
- б. Все исследования взаимодействия проводились на здоровых добровольцах.
- с. Сравнение на основе исторического контроля.

- d. Применялся в виде препарата Атрипла®.
- e. Граница биоэквивалентности 80-125%.
- f. Граница эквивалентности 70-143%.

Особые указания

Общие

Препарат Софбувир *не рекомендуется применять в виде монотерапии*, он должен назначаться в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХГС. При прекращении приема других лекарственных препаратов, назначенных в комбинации с препаратом Софбувир, препарат Софбувир также должен быть отменен (см. раздел «Способ применения и дозы»). Перед началом применения препарата Софбувир следует внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению совместно назначаемых лекарственных препаратов.

Тяжелая брадикардия и блокада сердца

Наблюдались случаи жизнеугрожающей тяжелой брадикардии и блокады сердца при применении софосбувир-содержащих режимов в сочетании с амиодароном. Брадикардия, как правило, возникала в течение нескольких часов или дней, но наблюдались также случаи с более длительным временем ее развития, в основном, до двух недель после начала лечения ВГС-инфекции.

Амиодарон должен применяться у пациентов, которые принимают препарат Софбувир, только в случае, если другие альтернативные антиаритмические виды лечения не переносятся или противопоказаны.

В случае, если сопутствующий прием амиодарона считается необходимым, рекомендуется проводить тщательный мониторинг сердечных показателей пациентов в условиях стационара в течение первых 48 часов после начала совместного применения препаратов. После этого сердечный ритм следует контролировать в амбулаторных условиях или самостоятельно пациентом на ежедневной основе в течение не менее двух недель лечения.

Ввиду продолжительного периода полувыведения амиодарона, мониторинг сердечных показателей также должен осуществляться у пациентов, которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев и должны начать прием препарата Софбувир.

Всех пациентов, принимающих или недавно принимавших амиодарон, следует предупредить о симптомах брадикардии и блокады сердца и порекомендовать незамедлительно обращаться за медицинской помощью в случае их возникновения.

Пациенты с коинфекцией ВГС/ВГВ

Сообщалось о реактивации вируса гепатита В (ВГВ) в ходе терапии противовирусными препаратами прямого действия или после ее проведения, в некоторых случаях с летальным исходом. До начала терапии всем пациентам необходимо проводить скрининг на ВГВ. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВГВ имеют риск реактивации ВГВ, и, в связи с этим, им необходимы наблюдение и терапия, соответствующие текущим национальным рекомендациям.

Пациенты с ХГС генотипов 1, 4, 5 и 6, ранее получавшие лечение

Не проводилось клинических исследований Фазы 3 софосбувира у пациентов с ХГС генотипов 1, 4, 5 и 6, ранее получавших терапию. Поэтому, не установлена оптимальная длительность лечения у этой популяции пациентов.

Тактика лечения таких пациентов требует обсуждения, возможно, в отношении увеличения продолжительности лечения с 12 недель до 24 недель, особенно для подгрупп пациентов, у которых имеются один или несколько факторов, исторически связанных с более низкой частотой ответа на терапию препаратами на основе интерферона (например, прогрессирующий фиброз/цирроз, высокая вирусная нагрузка на исходном уровне, негроидная раса, наличие не-СС аллели гена IL28B).

Пациенты с ХГС генотипов 5 или 6

Объем данных клинических исследований в поддержку применения софосбувира у пациентов с ХГС генотипов 5 или 6 очень ограничен.

Лечение пациентов с ХГС генотипов 1, 4, 5 и 6 без интерферона

Режимы терапии софосбувиром без интерферона у пациентов с ХГС генотипов 1, 4, 5 и 6 не изучались. Оптимальный режим и длительность терапии не установлены. Такие режимы следует применять только у пациентов, которые не переносят или не подходят для терапии интерфероном, и срочно нуждаются в лечении.

Совместное применение с другими противовирусными препаратами прямого действия для лечения гепатита С

Препарат Софбувир следует применять совместно с другими противовирусными препаратами прямого действия только в том случае, когда польза от такой комбинации перевешивает риски согласно имеющимся данным. Отсутствуют данные в поддержку совместного применения препарата Софбувир и телапREVира или боцепREVира. Такая комбинация препаратов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Беременность и одновременное применение рибавирина

В случаях, когда препарат Софбувир применяется в комбинации с рибавирином или с пэгинтерфероном альфа/рибавирином, женщины с сохраненным детородным

потенциалом или их партнеры должны применять эффективные методы контрацепции в период лечения и после его окончания в течение необходимого периода времени, согласно рекомендациям при применении рибавирина (см. инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации).

Одновременное применение с умеренными индукторами Р-гликопротеина

Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина в кишечнике (например, модафинил, окскарбазепин и рифапентин), могут снижать концентрацию софосбувира в плазме крови, что, в свою очередь, понижает терапевтическую эффективность препарата Софбувир. Совместное назначение таких лекарственных препаратов с препаратом Софбувир не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение у пациентов с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом может отмечаться улучшение контроля глюкозы, что может приводить к симптоматической гипогликемии после начала лечения препаратами прямого противовирусного действия для лечения гепатита С. Следует тщательно контролировать уровень глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, начинающих лечение препаратами прямого противовирусного действия, особенно в течение первых 3 месяцев, и, при необходимости, менять лекарственную терапию сахарного диабета. Врач, отвечающий за лечение пациента с сахарным диабетом, должен быть проинформирован о начале противовирусной терапии прямого действия.

Почечная недостаточность

Данные по безопасности применения препарата Софбувир у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести ($\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, ограничены. Препарат Софбувир может применяться у данных групп пациентов без коррекции дозы, когда другие подходящие варианты лечения недоступны (см. разделы «Фармакокинетика» и «Побочное действие»). При применении препарата Софбувир в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином у пациентов с клиренсом креатинина $< 50 \text{ мл/мин}$ смотрите также инструкцию по медицинскому применению препарата рибавирин (раздел «Фармакокинетика»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Софосбувир оказывает умеренное влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами. Пациентов необходимо проинформировать о том, что во время применения софосбувира в комбинации с пэгинтерфероном альфа и

рибавирином возможно нарушение внимания, развитие утомляемости, головокружения и снижение четкости зрения. В случае появления указанных симптомов, пациентам следует воздержаться от выполнения потенциально опасных видов деятельности, таких как управление транспортными средствами и использование механизмов.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 7 или 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 таблеток вместе с пакетиком силикагеля (с предупредительной надписью «Силикагель. Не есть!») помещают в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия. Возможно заполнение свободного пространства ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

Контурная ячейковая упаковка № 7

По 4 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой. Пачки помещают в групповую упаковку.

Контурная ячейковая упаковка № 10

По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкций по применению помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия выпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23,
офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Производитель

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес: 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com