

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
СОВАЛЬДИ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003527

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Совальди®

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 таблетки:

маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

Оболочка таблетки:

Опадрай II желтый 85F92259, содержащий поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый.

ОПИСАНИЕ

Капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой "GSI" на одной стороне и «7977» на другой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное средство

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 (IC₅₀).

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 (EC₅₀) 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 EC₅₀ 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 ± SD) EC₅₀ софосбувира в отношении химерных репликонов, несущих последовательности NS5B из клинических изолятов, составило: 0,068 ± 0,024 мкмоль для генотипа 1a; 0,11 ± 0,029 мкмоль для генотипа 1b; 0,035 ± 0,018 мкмоль для генотипа 2 и 0,085 ± 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 замена 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 полимеразой 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 препаратом Совальди® 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 EC₅₀ софосбувира и снижению способности вируса к репликации. Замена S282T возвратилась к дикому типу в течение последующих 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 к 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 ненуклеозидным ингибиторам полимеразы NS5B, ингибиторам NS3 протеазы и ингибиторам 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 лет 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 генотипом 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 раз, 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

ОСТ 2, белки множественной лекарственной резистентности (MRP2), Р-гликопротеин (Р-gp), белок резистентности рака молочной железы (BCRP) или белок-переносчик MATE1. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами транспортных белков лекарственных препаратов Р-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и OAT1. GS-331007 не является ингибитором OAT1, OAT2 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 [^{14}C]-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 [^{14}C]-софосбувира среднее общее выведение радиоактивной дозы составило более 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 лет 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 раз	↑ в 2,1 раз	↑ в 2,7 раз	↑ в 1,3 раз	↑ в 1,6 раз	↑ в ~2 раза
GS-331007	↑ в 1,6 раз	↑ в 1,9 раз	↑ в 5,5 раз	↑ в ≥ 10 раз	↑ в ≥ 20 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 (pСКФ > 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 (класс 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 AUC_{0-24} софосбувира была на 126% и 143% выше у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести, а AUC_{0-24} неактивного метаболита (GS-331007) была выше на 18% и 9% соответственно. Популяционный анализ фармакокинетических данных у пациентов с ХГС показал, что цирроз 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 Совальди® 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 Совальди® 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, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]). Одновременное применение может значительно снижать плазменную концентрацию софосбувира и приводить к снижению эффективности препарата Совальди® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 (pСКФ <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, телапревир 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 препарата Совальди® 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 Совальди® в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином

Если одновременно с софосбувиром применяется рибавирин, применимы противопоказания к применению рибавирина во время беременности (см. инструкцию по применению рибавирина). В случаях, когда препарат Совальди® 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

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

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

Влияние на репродуктивную функцию

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь.

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

Рекомендуемая доза препарата Совальди® 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 Совальди® составило **менее 18 часов**, пациенту следует как можно скорее принять очередную дозу, а затем продолжить обычный прием препарата.

Если опоздание в приеме препарата Совальди® 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 Совальди®, необходимо принять еще одну дозу препарата.

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

Препарат Совальди® должен применяться в комбинации с другими лекарственными препаратами.

Монотерапия препаратом Совальди® не рекомендуется. Также см. инструкции по медицинскому применению на лекарственные препараты, применяемые совместно с препаратом Совальди®. Лекарственные препараты, рекомендуемые к совместному применению с препаратом Совальди®, и длительность комбинированной терапии представлены в Таблице 2.

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

Популяция пациентов*	Терапия	Длительность
Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С генотипов 1, 4, 5 или 6	Совальди [®] + рибавирин ^с + пэгинтерферон альфа	12 недель ^{а,б}
	Совальди [®] + рибавирин ^с 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	Совальди [®] + рибавирин ^{с, d}	12 недель ^б
Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 3	Совальди [®] + рибавирин ^с + пэгинтерферон альфа	12 недель ^б
	Совальди [®] + рибавирин ^с	24 недели
Пациенты детского возраста от 12 лет и старше с хроническим гепатитом С генотипа 3	Совальди [®] + рибавирин ^d	24 недели
Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С, ожидающие трансплантацию печени	Совальди [®] + рибавирин ^с	До трансплантации печени ^с

* 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 Совальди[®], 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 кг = 1000 мг и ≥75 кг = 1200 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 Совальди® 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 Совальди®.

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 её 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 Совальди® 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 Совальди® 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 Совальди®, то следует отменить и терапию препаратом Совальди® (см. раздел «Особые указания»).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Не требуется корректировать дозу препарата у пожилых пациентов.

Почечная недостаточность

Не требуется корректировать дозу препарата Совальди® у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. Данные по безопасности применения препарата Совальди® у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, ограничены. Препарат Совальди®

может применяться у данных групп пациентов без коррекции дозы, когда другие подходящие варианты лечения недоступны (см. разделы «Фармакокинетика», «Побочное действие» и «Особые указания»).

Печеночная недостаточность

Не требуется корректировать дозу препарата Совальди® 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 Совальди® у пациентов с декомпенсированным циррозом печени не установлены (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты, ожидающие трансплантацию печени

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

Взрослые пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Терапия препаратом Совальди® 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 Совальди® 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).

Препарат Совальди® 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 количества лимфоцитов, снижение количества 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

Частота	софосбувир + рибавирин	софосбувир + пэгинтерферон альфа + рибавирин
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 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. Восьми 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 препарата Совальди® у детей от 12 до 18 лет основаны на данных, полученных у 52 пациентов, получавших лечение препаратом Совальди® 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 препаратом Совальди® 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 Совальди® отсутствует. В случае передозировки за пациентом необходимо наблюдать для своевременного выявления признаков токсичности. Лечение передозировки препаратом Совальди® включает общие поддерживающие мероприятия, в том числе мониторинг показателей жизненно важных функций и клинического состояния пациента. Гемодиализ может эффективно удалить (клиренс 53%) основной метаболит (GS-331007) из крови. Сеанс гемодиализа длительностью 4 часа удалял 18% принятой дозы препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Софосбувир – нуклеотидное пролекарство. После приема препарата Совальди®, 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 Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Лекарственные препараты,

являющиеся сильными индукторами Р-гликопротеина в кишечнике (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]), могут значительно снижать плазменную концентрацию софосбувира, приводя к снижению терапевтической эффективности препарата Совальди[®], поэтому их применение одновременно с препаратом Совальди[®] 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 Совальди[®]. Совместное применение таких лекарственных препаратов с препаратом Совальди[®] не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Совместное применение препарата Совальди[®] с лекарственными препаратами – ингибиторами Р-гликопротеина и/или BCRP – может повышать концентрацию софосбувира в плазме крови без одновременного повышения концентрации GS-331007. Таким образом, препарат Совальди[®] можно применять одновременно с ингибиторами Р-гликопротеина и/или BCRP. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами Р-гликопротеина и BCRP, поэтому не предполагается повышение 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 Совальди[®] 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 Совальди® 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 Совальди® 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 Совальди®
АНАЛЕПТИКИ		
Модафинил	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Предполагается, что при совместном применении препарата Совальди® с модафинилом снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Совальди®. Такое совместное применение не рекомендуется.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ 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 Совальди® (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
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 Совальди®.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Совальди® противопоказан одновременно с фенобарбиталом и фенитоином (см. раздел «Противопоказания»).

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 Совальди®
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 Совальди® 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 Совальди® с окскарбазепином снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Совальди®. 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 Совальди® 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 Р-гликопротеина)	Не требуется коррекция дозы препарата Совальди® при одновременном применении с рифабутином.
Рифапентин	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Предполагается, что при совместном применении препарата Совальди® с рифапентином снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Совальди®. Такое совместное применение не рекомендуется (см. раздел «С осторожностью»).

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 Совальди®
ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный [<i>Hypericum perforatum</i>]	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Совальди® противопоказан одновременно с препаратами, содержащими зверобой продырявленный (см. раздел «Противопоказания»).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХГС: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВГС		
Боцепревир (BOC) Телапревир (TPV)	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↑ Софосбувир (TPV) ↔ Софосбувир (BOC) ↔ GS-331007 (TPV или BOC)	Отсутствуют данные о лекарственном взаимодействии препарата Совальди® с боцепревирином или телап্রেвирином.
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) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89, 1,22) C _{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с метадонотом не требуется корректировать дозу софосбувира или метадона.
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) <i>GS-331007</i> ↓ 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 циклоспорина на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы циклоспорина и тщательный мониторинг.

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 Совальди®
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) <i>GS-331007</i> ↔ 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) <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 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.

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 Совальди®
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 рилпивирин ^f не требуется корректировать дозу софосбувира или рилпивирин ^f .
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ		
Дарунавир, усиленный ритонавиром ^f (800/100 мг один раз в сутки)	<i>Дарунавир</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78, 0,96) <i>Софосбувир</i> ↑ C _{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30) C _{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с дарунавиром не требуется корректировать дозу софосбувира или дарунавир ^f (усиленного ритонавиром).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ		
Ралтегравир ^f (400 мг один раз в сутки)	<i>Ралтегравир</i> ↓ C _{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81, 1,12) <i>Софосбувир</i> ↔ C _{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,09 (0,99, 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08) C _{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с ралтегравиром не требуется корректировать дозу софосбувира или ралтегравир ^f .
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Норгестимат/ этинилэстрадиол	<i>Норгестромин</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,93, 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92, 1,20) C _{min} (NA) <i>Норгестрел</i> ↔ C _{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98, 1,44) C _{min} (NA) <i>Этинилэстрадиол</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,96, 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93, 1,25) C _{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с норгестиматом/этинилэстрадиолом не требуется корректировать дозу норгестимата/этинилэстрадиола.

NA = отсутствует/не применимо

a. 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;

- b. Все исследования взаимодействия проводились на здоровых добровольцах;
- c. 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 Совальди® *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 Совальди®, препарат Совальди® также должен быть отменен (см. раздел «Способ применения и дозы»). Перед началом применения препарата Совальди® 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 Совальди®, 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 Совальди®.

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** препарата Совальди® 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 препарата Совальди® у пациентов с ХГС генотипов 5 или 6 очень ограничен.

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

Режимы терапии препаратом Совальди® 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 ХГС

Препарат Совальди® 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 Совальди® 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 Совальди® 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 Совальди®. Совместное назначение таких лекарственных препаратов с препаратом Совальди® 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 Совальди® у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, ограничены. Препарат Совальди® может применяться у данных групп пациентов без коррекции дозы, когда другие подходящие варианты лечения недоступны (см. разделы «Фармакокинетика»

и «Побочное действие»). При применении препарата Совальди® в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин смотрите также инструкцию по медицинскому применению препарата рибавирин (раздел «Фармакокинетика»).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Совальди® 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.

По 28 таблеток во флакон белого цвета вместимостью 100 мл из полиэтилена высокой плотности, запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми, содержащий контейнер или саше с силикагелем с надписью (латинскими буквами) “DO NOT EAT” и вкладку из полиэстера.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»:

По 28 таблеток во флакон белого цвета вместимостью 100 мл из полиэтилена высокой плотности, запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми, содержащий контейнер или саше с силикагелем с надписью (латинскими буквами) “DO NOT EAT” и вкладку из полиэстера.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания / Gilead Sciences International Ltd, UK
Flowers Building, Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GT, UK

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland
IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada
2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

Первичная упаковка:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland
IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada
2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

Выпускающий контроль качества:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland
IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу:

ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»

Российская Федерация, 125196, Москва, ул. Лесная, дом 9

Тел.: +7 (495) 139 95 00

E-mail: drugsafety.russia@gilead.com

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Производство готовой лекарственной формы:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland
IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada
2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

Первичная упаковка:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland
IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada
2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства»), Россия

Курская обл., г. Курск,
ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

Организация, принимающая претензии потребителей:

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства»), Россия

305022, Курская обл., г. Курск,
ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,
тел./факс: (4712) 34-03-13,
www.pharmstd.ru

Менеджер отдела по регистрации ЛС
ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»



Горская К.А.