

Resof

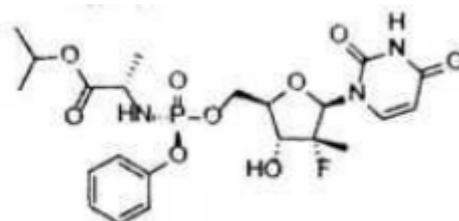
Ресоф

Таблетки софосбувира 400 мг.

1.0 ОПИСАНИЕ

Софосбувир является нуклеотидным аналогом, ингибитором полимеразы неструктурного белка NS5B вируса гепатита С. Наименование софосбувира по номенклатуре ИЮПАК: (S)-изопропил 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо3,4-дигидропиримидин-(2H)-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-(фенокси)фосфор-иламино)пропаноат. Препарат имеет молекулярную формулу C₂₂H₂₉FN₃O₉P. Молекулярная масса препарата составляет 529,45.

Молекулярная формула препарата:



Внешний вид – твердые кристаллы белого или почти белого цвета с растворимостью ≥ 2 мг/мл в диапазоне pH от 2 до 7,7 при 37%, слабо растворимые в воде.

Таблетки софосбувира предназначены для перорального приема. Каждая таблетка содержит 400 мг софосбувира. Таблетки содержат следующие вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, маннитол, целлюлоза микрокристаллическая. Таблетки покрыты пленочной оболочкой, содержащей следующие неактивные ингредиенты: полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, диоксид титана, красный оксид железа.

2.0 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

2.1 Механизм действия

Софосбувир является противовирусным средством прямого действия, ингибирующим РНК-зависимую полимеразу NS5B вируса гепатита С, необходимую для репликации вируса.

2.2 Фармакодинамика

Влияние на ЭКГ

Прием софосбувира в дозировках 400 мг и 1200 мг не вызывает удлинения интервала QT на ЭКГ.

2.3. Фармакокинетика

Всасывание

Фармакокинетические свойства софосбувира и основного циркулирующего метаболита GS-331007 оценивались у взрослых здоровых добровольцев и у пациентов с хроническим гепатитом С. Наибольшая концентрация софосбувира достигается в течение приблизительно 0,5–2 часов после перорального приема, независимо от уровня дозы. Наибольшая концентрация GS-331007 в плазме

наблюдалась в течение 2–4 часов после приема. По результатам анализа фармакокинетики у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипов 1–6, получавших одновременное лечение рибавирином (с пегилированным интерфероном или без него), устойчивое среднее геометрическое значение площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-24}) для софосбувира (N=838) и GS-331007 (N=1695) составляло 828 нг*ч/мл и 6790 нг*ч/мл. У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, значение AUC_{0-24} софосбувира было на 39% выше, а значение AUC_{0-24} GS-331007 - на 39% ниже, относительно соответствующих значений у здоровых добровольцев, получавших софосбувир отдельно (N = 272). Значения AUC софосбувира и GS-331007 приблизительно пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз от 200 мг до 1200 мг.

Влияние приема пищи

Прием пищи не оказывает воздействия на показатели C_{max} или AUC_{0-inf} софосбувира и GS-331007. Таким образом, софосбувир может приниматься независимо от приема пищи.

Распределение

Софосбувир приблизительно на 61–65% связывается с белками плазмы человека. Связывание происходит независимо от концентрации препарата в диапазоне от 1 мкг/мл до 20 мкг/мл. Связывание GS-331007 с белками плазмы человека было минимальным. После однократного приема ^{14}C -софосбувира у здоровых добровольцев, отношение значений ^{14}C -радиоактивности плазмы и крови составляло приблизительно 0,7.

Метаболизм

Софосбувир метаболизируется преимущественно в печени с образованием фармакологически активного трифосфата GS-461203, являющего аналогом нуклеозида. Метаболический путь активации включает в себя последовательный гидролиз группы сложного эфира карбоновой кислоты, катализируемый катепсином А человека (CatA) или карбоксилэстеразой 1 (CES1) и расщепление амидофосфата нуклеотид-связывающим белком 1 с гистидиновыми триадами (HINT1) с последующим фосфорилированием в процессе биосинтеза пиримидинового нуклеотида. Дефосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного метаболита GS-331007, который не поддается эффективному рефосфорилированию и не обладает действием против вируса гепатита С in vitro.

После однократного приема внутрь [^{14}C]-софосбувира в дозе 400 мг доли софосбувира и GS-331007 составляли приблизительно 4% и >90% от системной экспозиции препарата.

Выведение

После однократного приема внутрь [^{14}C]-софосбувира в дозе 400 мг средняя величина общего выведения дозы составляла более 92%, из которых приблизительно 80%, 14% и 2,5% выводилось с мочой, калом и выдыхаемым воздухом соответственно. Большую часть дозы софосбувира, выводимой с мочой, составлял GS-331007 (78%). Приблизительно 3,5% выводилось в неизменном виде. Период полувыведения для софосбувира и GS-331007 составлял в среднем 0,4 и 27 часов соответственно.

Особые группы пациентов

Раса

На основании популяционного анализа фармакокинетики у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, расовая принадлежность не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику софосбувира и GS-331007.

Пол

Не обнаружено различий в фармакокинетике софосбувира и GS-331007 у мужчин и женщин.

Педиатрические пациенты (дети)

Фармакокинетика софосбувира у педиатрических пациентов не изучалась.

Гериатрические пациенты (пожилые люди)

На основании популяционного анализа фармакокинетики у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, возраст не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику софосбувира и GS-331007.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности безопасность и эффективность софосбувира не изучалась. Рекомендации по дозам для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствуют.

Пациенты с нарушениями функции печени

Коррекция дозы не рекомендуется у пациентов со слабыми, умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени.

3.0 МИКРОБИОЛОГИЯ

Механизм действия

Софосбувир является ингибитором РНК-зависимой полимеразы вируса гепатита С NS5B, необходимой для репликации вируса. Софосбувир – это нуклеотидный препарат, образующий в процессе внутриклеточного метаболизма фармакологически активный трифосфат (GS-461203), аналог уридина, который встраивается в РНК вируса гепатита С с помощью полимеразы NS5B и действует как терминатор цепи. В биохимическом анализе GS-461203 ингибировал активность полимеразы рекомбинантного белка NS5B вируса гепатита С генотипов 1b, 2a, 3a и 4a со значениями IC₅₀ в диапазоне от 0,7 до 2,6 мкм. GS-461203 не является ингибитором ДНК- и РНК-полимераз человека и митохондриальной РНК-полимеразы.

Противовирусное действие

В анализе репликонов вируса гепатита С значения EC₅₀ софосбувира против полноразмерных репликонов генотипов 1a, 1b, 2a, 3a и 4a и химерных репликонов 1b, кодирующих NS5B генотипов 2b, 5a или 6a варьировали в диапазоне от 0,014 до 0,11 мкм. Среднее значение EC₅₀ софосбувира против химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B у клинических изолятов, составляло 0,062 мкм для генотипа 1a (диапазон 0,029-0,128 мкм; N=67), 0,102 мкм для генотипа 1b (диапазон 0,045-170 мкм; N=29), 0,029 мкм для генотипа 2 (диапазон 0,014-0,081 мкм; N=15) и 0,081 мкм для генотипа 3a (диапазон 0,024-0,181 мкм; N=106). В анализах на вирусную инфекцию значения EC₅₀ софосбувира против генотипов 1a и 2a составляли 0,03 и 0,02 мкм соответственно. Присутствие 40% сыворотки человека не оказывало влияния на действие софосбувира против вируса гепатита С. Оценка применения софосбувира в комбинации с интерфероном альфа или рибавирином не продемонстрировала антагонистического эффекта в отношении снижения уровней РНК вируса гепатита С в клетках репликона.

Резистентность в клеточной культуре

Репликоны вируса гепатита С с пониженной восприимчивостью к софосбувиру были селектированы в клеточной культуре для многих генотипов, включая 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Пониженная восприимчивость к софосбувиру была связана с первичной заменой S282T в NS5B у репликонов всех исследуемых генотипов. В репликонах генотипов 2a, 5 и 6 наряду с заменой S282T наблюдалась

замена M289L. Направленный мутагенез замены S282T в репликалах 8 генотипов приводил к 2–18-кратному снижению восприимчивости к софосбувиру и снижению репликативной активности вируса на 69–99% по сравнению с соответствующим вирусом дикого типа. В биохимическом анализе рекомбинантная полимераза NS5B генотипов 1b, 2a, 3a b 4a, экспрессирующая замену S282T, продемонстрировала пониженную восприимчивость к GS-461203 по сравнению с соответствующим вирусом дикого типа.

Перекрестная резистентность

Репликоны вируса гепатита С, экспрессирующие связанную с устойчивостью к софосбувиру замену S282T, показали чувствительность к ингибиторам NS5A и рибавирину. Репликоны вируса гепатита С, экспрессирующие замены T390I и F415Y, связанных с устойчивостью к рибавирину, показали чувствительность к софосбувиру. Софосбувир продемонстрировал активность против репликалов вируса гепатита С с вариантами, устойчивыми к ингибитору протеазы NS3/4A, нуклеозидному ингибитору NS5B и ингибитору NS5A.

4.0 ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

Софосбувир показан к применению в комбинации с другими медицинскими препаратами для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов.

Эффективность препарата установлена для пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1, 2, 3 или 4, включая пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, удовлетворяющих Миланским критериям (ожидающих трансплантацию печени) и пациентов с коинфекцией ВИЧ-1.

При назначении лечения софосбувиром следует учитывать следующую информацию.

- Монотерапия софосбувиром не рекомендуется для лечения хронического гепатита С.
- Схема и продолжительность лечения зависят как от генотипа вируса, так и от принадлежности пациента к определенной популяции*.
- Ответ на лечение определяется исходными факторами вируса и хозяина.

5.0. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*

5.1. Рекомендуемая доза для взрослых

Рекомендуемая доза софосбувира – одна таблетка 400 мг перорально 1 раз в день с пищей или без нее.

Софосбувир должен назначаться в комбинации с рибавирином или с пегилированным интерфероном и рибавирином для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов. Рекомендуемые схемы и продолжительности комбинированной терапии с софосбувиром приводятся в следующей таблице. Рекомендуемые схемы и продолжительность комбинированной терапии с софосбувиром у пациентов с моноинфекцией гепатита С и у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С с коинфекцией ВИЧ-1.

| | Схема лечения | Продолжительность |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 1 или 4 | Софосбувир + пегилированный интерферон альфа ^a + рибавирин ^b | 12 недель |
| | | |
| | | |

Пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 2

Софосбувир +
рибавирин
b

12 недель

Пациенты с хроническим
гепатитом С генотипа 3

Софосбувир +
рибавирин
b

24 недели

- a. См. рекомендации по дозировке для пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 или 4 в инструкции по применению пегинтерферона альфа
- b. Доза рибавирина, зависящая от массы тела (для интерферона альфа 2a - <75 кг = 1000 мг и >75 кг = 1200 мг)*.

Суточная доза рибавирина вводится перорально двумя отдельными дозами с пищей. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) требуется уменьшение дозы рибавирина (см. инструкцию по применению рибавирина).

Софосбувир в комбинации с рибавирином в течение 24 недель может рассматриваться как вариант лечения у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных 1 генотипом, которым не показано лечение схемами на основе интерферона. Решение о назначении лечения должно приниматься на индивидуальной основе путем оценки потенциальной пользы и риска для пациента.

Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой, ожидающие трансплантации печени

Лечение комбинацией софосбувира с рибавирином рекомендуется проводить в течение 48 недель или до момента трансплантации печени, в зависимости от того, что произойдет раньше, во избежание реинфекции вирусом гепатита С после трансплантации.

5.2. Модификация дозы

Сокращение дозы софосбувира не рекомендуется.

Генотипы 1 и 4

При наличии у пациента серьезных нежелательных реакций, потенциально связанных с действием пегинтерферона альфа и/или рибавирина, следует сократить или отменить дозу пегинтерферона альфа и/или рибавирина. Дополнительная информация о сокращении и/или отмене дозы пегинтерферона альфа и/или рибавирина приводится в соответствующих инструкциях по применению.

Resof Инструкция к препарату

Страница 5 из 11

Генотипы 2 и 3

При наличии у пациента серьезных нежелательных реакций, потенциально связанных с действием рибавирина, следует по необходимости скорректировать или отменить дозу рибавирина до прекращения или снижения тяжести нежелательной реакции. В таблице 2 приводятся рекомендации по модификации и отмене дозы в зависимости от концентрации гемоглобина и кардиологического статуса пациента. Рекомендации по модификации дозы рибавирина при совместном введении с софосбувиром.

Лабораторные значения Сократить дозу рибавирина до 600 мг/сут, если:

Прекратить рибавирин, если:
b

Гемоглобин у пациентов без кардиологических заболеваний

<10 г/дл <8,5 г/дл

Гемоглобин у пациентов со стойкими

кардиологическими заболеваниями.

Снижение гемоглобина на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель лечения.

<12 г/дл несмотря на лечение уменьшенной дозой в течение 4 недель.

а) Рибавирин принимают утром и вечером с пищей.

б) После приостановления лечения рибавирином в связи с отклонением лабораторных показателей от нормы или клиническими проявлениями, можно предпринять попытку возобновления терапии рибавирином в дозе 600 мг/сут с последующим увеличением дозы до 800 мг/сут. Однако не рекомендуется повышать дозу рибавирина до изначально назначенной дозы (от 1000 мг/сут до 1200 мг/сут).

5.3. Отмена терапии

При полной отмене других препаратов, назначенных в комбинации с софосбувиром, софосбувир также следует отменить.

5.4. Тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия почечной недостаточности

Рекомендации по дозам у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности в связи с повышенной экспозицией метаболитов софосбувира отсутствуют.

6.0 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И КОНЦЕНТРАЦИЯ

Таблетки софосбувира 400 г, покрытые пленочной оболочкой, в форме капсулы кирпично-красного цвета с гравировкой «400» на одной стороне и плоской гранью с другой.

7.0. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Софосбувир назначается в комбинации с рибавирином или пегилированным интерфероном альфа и рибавирином. Противопоказания к применению этих препаратов действительны для комбинированной терапии. Противопоказания к применению пегинтерферона альфа и рибавирина приводятся в соответствующих инструкциях по применению этих препаратов.

Комбинированная терапия софосбувиром с рибавирином или пегинтерфероном альфа

противопоказана беременным женщинам или женщинам, которые могут забеременеть, а также мужчинам, чьи партнерши беременны, в связи с риском врожденных дефектов и гибели плода, связанных с действием рибавирина.

8.0. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

8.1. Беременность: применение совместно с рибавирином или пегинтерфероном альфа и рибавирином

Рибавирин может оказывать тератогенное и/или приводящее к гибели плода действие. Исследования у животных выявили наличие abortивного действия у интерферонов. Необходимо соблюдать крайнюю Resof Инструкция к препарату Страница 6 из 11

осторожность с целью предотвращения беременности у женщин, проходящих лечение, а также у женщин-партнерш мужчин, проходящих терапию. Терапию рибавирином не следует начинать до получения отрицательных результатов теста на беременность непосредственно перед началом терапии.

При лечении софосбувиром в комбинации с рибавирином или пегинтерфероном альфа и рибавирином способные к деторождению пациентки и пациенты со способными к деторождению партнершами должны использовать комбинацию двух эффективных средств контрацепции на протяжении всего лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания. В течение этого периода следует проводить ежемесячные тесты на беременность. Нет данных об эффективности системных гормональных контрацептивов у женщин, получающих лечение софосбувиром, поэтому при лечении софосбувиром в комбинации с рибавирином следует применять комбинацию двух негормональных средств контрацепции.

8.2. Применение совместно с сильными индукторами Р-гликопротеина

Сильные индукторы Р-гликопротеина в кишечнике (например, рифампин, зверобой) могут вызывать значительное понижение концентрации софосбувира в плазме и ослаблять терапевтическое действие софосбувира. Рифампин и зверобой не должны применяться совместно с софосбувиром.

8.3. Туберкулез и судорожное расстройство

Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с туберкулезом и судорожным расстройством.

9.0 ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее распространенными ($\geq 20\%$) нежелательными реакциями при лечении комбинацией софосбувир + рибавирин были утомление и головная боль. Наиболее распространенными ($\geq 20\%$) нежелательными реакциями при лечении комбинацией софосбувир + пегилированный интерферон альфа + рибавирин были утомление, головная боль, тошнота, бессонница и анемия.

Схемы без интерферона Схемы с интерфероном

Плацебо

12

недель

Софосбувир

+

рибавирин

а

12 недель

Софосбувир

+

рибавирин

а

24 недели

пегилированный

интерферон

альфа +

рибавирин

b

24 недели

Софосбувир +

пегилированный

интерферон

альфа +

рибавирин

а

12

недель.

N=71 N=650 N=250 N=243 N=327

Утомление 24% 38% 30% 55% 59%

Головная боль 20% 24% 30% 44% 36%

Тошнота 18% 22% 13% 29% 34%

Бессонница 4% 15% 16% 29% 25%

Кожный зуд 8% 11% 27% 17% 17%

Анемия 0% 10% 6% 12% 21%

Астения 3% 6% 21% 3% 5%

Сыпь 8% 8% 9% 18% 18%

Снижение

аппетита

10% 6% 6% 18% 18%

Озноб 1% 2% 2% 18% 17%

Гриппоподобные

заболевания

3% 3% 6% 18% 16%

Пирексия 0% 4% 4% 14% 18%

Диарея 6% 9% 12% 17% 12%

Нейтропения

0% <1% <1% 12% 17%

Миалгия 0% 6% 9% 16% 14%

Раздражительность 1% 10% 10% 16% 13%

Resof Инструкция к препарату

Страница 7 из 11

а) Пациенты получали рибавирин в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг/сут при массе <75 кг или 1200 мг/сут при массе >75 кг).

б) Пациенты получали 800 мг рибавирина в сутки независимо от массы тела.

Менее распространенные нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях (<1%): Следующие нежелательные реакции наблюдались у <1% пациентов, получавших комбинированную терапию с софосбувиром в любом из исследований. Эти случаи включены в инструкцию на основании их серьезности или оценки причинно-следственных связей.

Гематологические эффекты: Панцитопения (развитие анемии, лейкопении и тромбоцитопении) особенно у пациентов, одновременно получавших пегилированный интерферон.

Психические расстройства Тяжелая депрессия (особенно у пациентов с психическими заболеваниями в анамнезе), включая суицидальные настроения и суицид.

Отклонения лабораторных показателей от нормы:

Изменения избранных гематологических параметров приводятся в следующей таблице.

Гематологи
ческие
параметры

Схемы без интерферона Схемы с интерфероном

Плацебо 12
недель

Софосбувир +
рибавирин

а

12

недель

Софосбувир +
рибавирин

а

24 недель

Пегилирован
ный

интерферон

альфа +

рибавирин

а

24 недели

Софосбувир +
пегилированный
интерферон

альфа +

рибавирин

а

12

недель

N=71 N=647 N=250 N=242 N=327

Гемоглобин
(г/дл)

<10 0 8% 6% 14% 23%

<8,5 0 1% <1% 2% 2%

Нейтрофилы

(x10

9

/л)

≥0,5 - < 0,75 1% <1% 0 12% 15%

<0,5 0 <1% 0 2% 5%

Тромбоциты

(x10

9

/л)

≥25 - < 50 3% <1% 1% 7% <1%

<25 0 0 0 0 0

а) Пациенты получали рибавирин в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг/сут при массе <75 кг или 1200 мг/сут при массе >75 кг).

б) Пациенты получали 800 мг рибавирина в сутки независимо от массы тела.

Повышение уровня креатиновой киназы

Уровень креатиновой киназы оценивался в рамках исследований FISSION и NEUTRINO. Отдельные случаи асимптоматического повышения уровня креатиновой киназы в 10 и более раз выше верхнего предела нормы наблюдались у <1%, 1% и 2% пациентов в группах, получавших лечение схемой пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 24 недель, софосбувир + пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 12 недель и софосбувир + рибавирин в течение 12 недель соответственно.

Повышение уровня липазы

Отдельные случаи асимптоматического повышения уровня липазы более чем в 3 раза выше верхнего предела нормы наблюдались у <1%, 2%, 2% и 2% пациентов в группах, получавших лечение схемой софосбувир + пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 12 недель, софосбувир + рибавирин в течение 12 недель, софосбувир + рибавирин в течение 24 недель и пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 24 недель соответственно.

Resof Инструкция к препарату

Страница 8 из 11

10.0. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

10.1. Потенциал лекарственного взаимодействия

Софосбувир, в отличие от GS-331007, является субстратом для переносчика лекарств P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы. Сильные индукторы P-гликопротеина в кишечнике (например, рифампин или зверобой) не должны назначаться совместно с софосбувиром, поскольку они могут вызывать значительное понижение концентрации софосбувира в плазме и

приводить к снижению терапевтического действия софосбувира. Одновременное применение софосбувира с препаратами, ингибирующими Р-гликопротеин и/или белками резистентности рака молочной железы может вызывать повышение концентрации софосбувира в плазме без повышения концентрации GS-331007. Софосбувир может назначаться одновременно с Р-гликопротеином и/или белками резистентности рака молочной железы. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами Р-гликопротеина и/или белков резистентности рака молочной железы и не должны влиять на повышение воздействия лекарственных средств, являющихся субстратами этих транспортеров.

10.2. Потенциально значимые лекарственные взаимодействия

Информация о лекарственных взаимодействиях софосбувира с потенциальными сопутствующими препаратами приводится в следующей таблице. Приведенное ниже описание лекарственных взаимодействий основано на потенциальных лекарственных взаимодействиях, возможных при приеме софосбувира.

Потенциально значимые лекарственные взаимодействия: изменение дозы или схемы приема может быть рекомендовано на основании исследований лекарственных взаимодействий или прогнозируемого взаимодействия

а

Сопутствующие препараты

Класс препарата:

Наименование препарата

Воздействие на
концентрацию

б

Клинические рекомендации

Противосудорожные
средства

карбамазепин, фенитоин,
фенобарбитал,
окскарбазепин

↓ софосбувир

↓ GS-331007

При совместном приеме софосбувира и карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала или окскарбазепина следует ожидать уменьшения концентрации софосбувира и, как следствие, снижения терапевтического эффекта софосбувира. Совместный прием не рекомендуется.

Противомикобактериальные
средства:

Рифабутин

рифампин

рифапентин

↓ софосбувир

↓ GS-331007

При совместном приеме софосбувира и рифабутина или рифапентина следует ожидать уменьшения концентрации софосбувира и, как следствие, снижения терапевтического эффекта софосбувира. Совместный прием не рекомендуется.

Софосбувир не следует применять совместно с рифампином, являющимся сильным индуктором Р-гликопротеина в кишечнике.

Растительные добавки:

Зверобой продырявленный
(Hypericum perforatum)

↓ софосбувир

↓ GS-331007

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Ингибиторы протеазы ВИЧ

типранавир/ритонавир

↓ софосбувир

↓ GS-331007

При совместном приеме софосбувира и типранавира/ритонавира следует ожидать уменьшения концентрации софосбувира и, как следствие, снижения терапевтического эффекта софосбувира. Совместный прием не рекомендуется.

a. Таблица не является исчерпывающей.

b. ↓= снижение.

Resof Инструкция к препарату

Страница 9 из 11

11.0 ПРИМЕНЕНИЕ У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

11.1. Беременность

Категория риска при беременности X: Применение совместно с рибавирином или пегинтерфероном альфа и рибавирином

Необходимо соблюдать крайнюю осторожность с целью предотвращения беременности у женщин, проходящих лечение, а также у женщин-партнерш мужчин, получающих данную комбинацию. При лечении рибавирином или пегинтерфероном альфа и рибавирином способные к деторождению пациентки и пациенты со способными к деторождению партнерами должны использовать комбинацию двух эффективных средств контрацепции на протяжении всего лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания. Нет данных об эффективности системных гормональных контрацептивов у женщин, получающих лечение софосбувиром, поэтому при лечении софосбувиром в комбинации с рибавирином следует применять комбинацию двух негормональных средств контрацепции.

Данные исследований на животных:

При максимальных дозах у крыс и кроликов не наблюдалось воздействия на развитие плода.

11.2. Лактация

Нет данных о наличии софосбувира и его метаболитов в грудном молоке человека.

11.3. Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность софосбувира у детей младше 18 лет не изучалась.

11.3. Пожилые пациенты

Нет рекомендаций о коррекции дозы софосбувира у пожилых пациентов.

11.5 Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек от слабой до умеренной степени софосбувир должен назначаться с осторожностью. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (оцененная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) <30 мл/мин/1,73 м

2

) или терминальной стадией почечной

недостаточности, нуждающихся в гемодиализе, безопасность и эффективность софосбувира не изучалась.

11.6. Печеночная недостаточность

Коррекция дозы софосбувира у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (класса А, В или С по шкале Чайлд-Пью) не требуется. Безопасность и эффективность софосбувира у пациентов с декомпенсированным циррозом не изучалась.

11.7. Пациенты с гепатитом С с коинфекцией ВИЧ-1

Безопасность и эффективность софосбувира оценивалась у 223 пациентов с гепатитом С, коинфицированных ВИЧ-1. Профиль безопасности у пациентов, инфицированных гепатитом С с коинфекцией ВИЧ был таким же, как у пациентов с моноинфекцией гепатита С. Увеличение уровня общего билирубина (3 или 4 степени) наблюдалось у 30/32 (94%) пациентов, получавших атазанавир в рамках противоретровирусной терапии. Повышение трансаминаз у пациентов не происходило. Среди пациентов, не получавших атазанавир увеличение уровня общего билирубина 3 или 4 степени наблюдалось у 2 (1,5%) пациентов. Такие же результаты получены у пациентов с моноинфекцией гепатита С, получавших софосбувир + рибавирин в исследованиях 3 фазы.

11.8 Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой, ожидающие трансплантации печени

Эффективность и безопасность лечения софосбувиром и рибавирином перед трансплантацией печени с целью предотвращения реинфекции вирусом гепатита С после трансплантации изучалась в открытом клиническом исследовании у инфицированных вирусом гепатита С пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, ожидающих трансплантации печени. Пациенты, инфицированные вирусом гепатита С, независимо от генотипа, имеющие гепатоцеллюлярную карциному, удовлетворяющую Миланским критериям (одиночная опухоль не более 5 см в диаметре или не более трех опухолевых узлов не более 3 см в диаметре, без внепеченочных раковых проявлений или признаков сосудистой инвазии опухоли), ежедневно получали 400 мг софосбувира и 1000-1200 мг Resof Инструкция к препарату Страница 10 из 11

рибавирина в зависимости от массы тела в течение 24-48 недель либо до момента трансплантации печени. Промежуточный анализ проводился у 61 пациента, получавшего софосбувир и рибавирин. 45 пациентов имели инфекцию гепатита С генотипа 1; у 44 пациентов исходное значение по шкале Чайлд-Пью составляло менее 7 баллов; исходное нескорректированное значение по шкале MELD составляло <14 баллов у всех пациентов. Из 61 пациента, 41 пациент перенес трансплантацию печени после 48 недель лечения софосбувиром и рибавирином. Уровень РНК гепатита С у 37 пациентов к моменту

трансплантации был менее нижнего предела количественного обнаружения. Из этих 37 пациентов у 36 подлежащих оценке пациентов частота вирусологического ответа после трансплантации составила 64% (23/36) через 12 недель после трансплантации. Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у пациентов, инфицированных гепатитом С, до трансплантации печени был сравним с результатами, полученными в клинических исследованиях 3 фазы у пациентов, получавших лечение софосбувиром и рибавирином.

11.9 Пациенты после трансплантации печени

Безопасность и эффективность софосбувира у пациентов после трансплантации печени не изучалась.

11.10 Пациенты с хроническим гепатитом С, инфицированные вирусом гепатита С 5 или 6 генотипа

Отсутствуют данные, на основании которых можно было бы сделать рекомендации по дозам для пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 5 или 6 генотипа.

12.0 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Воздействие более высоких доз не изучалось. Специфического антидота для софосбувира не существует. В случае передозировки следует проводить наблюдение за признаками токсичности у пациента. Лечение передозировки софосбувиром состоит из общих поддерживающих мер, включая контроль показателей жизненно важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента. В течение 4-часового сеанса гемодиализа выводилось 18% принятой дозы.

13.0. ФОРМА ВЫПУСКА / ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

Гепцинат выпускается в контейнерах по 28 таблеток с одним пакетом силикагеля и уплотнителем-амортизатором из полиэстера, укупоренных защищенной от детей крышкой в картонной пачке с листком-вкладышем.

Хранить при температуре от 15°C до 30°C

Отпускать только в оригинальных контейнерах.

Не использовать при повреждении или отсутствии защитной пленки на горлышке контейнера.

Ссылки:

1. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204671s000lbl.pdf (Совальди)

По лицензии компании Gilead Sciences Ireland UC

*Заявка на регистрацию торговой марки находится на рассмотрении.

Изготовлено в Индии компанией

NATCO

PHARMA LIMITED

Юридический адрес: NATCO HOUSE, ROAD No. 2,
BANJARA HILLS, HYDERABAD-500 034.

Перевод выполнен волонтерами форума «Скажи гепатиту НЕТ» www.gepatit-forum.by

Resof Инструкция к препарату

Страница 11 из 11

*Примечания редактора:

- 1) Дозировка рибавирина по практическому опыту применения: доза рибавирина, зависящая от массы тела (для интерферона альфа 2а - <75 кг = 1000 мг и >75 кг = 1200 мг; для интерферона альфа 2в 15мг на 1 кг веса).
- 2) Применение софосбувира в комбинации с даклтасвиром для безинтерфероновой терапии гепатита С описано в Рекомендациях по лечению гепатита С Европейской ассоциации по изучению болезней печени EASL.
- 3) Схема, успешность и продолжительность лечения зависят как от генотипа вируса, так и от степени поражения (фиброза) печени.