

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.11.2018 № 2032
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17059/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
17.12.2019 № 2488

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СОФГЕН
(SOFGEN)

Склад:

діюча речовина: софосбувір;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 400 мг софосбувіру;

допоміжні речовини: маніт, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Opadry II orange 85F530007 ((спирт полівініловий (E 1203), макрогол (E 1521), тальк (E553b), титану діоксид (E 171), жовтий захід FCF (E 110).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, оранжевого кольору, овальної форми, зі скошеним краєм, двоопуклі, з написом «H» з одного боку та «S14» – з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії.

Код АТХ J05A P08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Софосбувір – пангенотипний інгібітор РНК-полімерази NS5B вірусу гепатиту С, яка є важливою для реплікації вірусу. Софосбувір – нуклеотидна депо-форма, яка після участі у внутрішньоклітинному обміні речовин формує фармакологічно активний уридинаналоговий трифосфат (GS-461203), який можна ввести у РНК вірусу гепатиту С полімеразою NS5B, і діє, як агент, який обриває ланцюг. У біохімічному аналізі GS-461203 інгібував полімеразну активність рекомбінанту NS5B у вірусу гепатиту С генотипів 1b, 2a, 3a та 4a зі значеннями 50 % інгібіторної концентрації (IC₅₀) у межах 0,7–2,6 мкМ. GS-461203 (активний метаболіт софосбувіру) не є інгібітором ДНК- та РНК-полімераз людини, а також не є інгібітором мітохондріальної РНК-полімерази.

Противірусна дія

В аналізах реплікації HCV величини ефективної концентрації (EC₅₀) софосбувіру проти повнорозмірних репліконів генотипів 1a, 1b, 2a, 3a та 4a становили 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 та 0,04 мкМ відповідно, а величини EC₅₀ софосбувіру проти гібридних репліконів 1b, які кодують NS5B з генотипу 2b, 5a чи 6a, становили від 0,014 до 0,015 мкМ. Середня ± SD EC₅₀ софосбувіру проти гібридних репліконів, які кодують послідовності NS5B з клінічних штамів, становила 0,068 ± 0,024 мкМ для генотипу 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 мкМ для генотипу

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

[Handwritten signatures]

1b (n = 29), $0,035 \pm 0,018$ мкМ для генотипу 2 (n = 15) і $0,085 \pm 0,034$ мкМ для генотипу 3a (n = 106). У цих аналізах противірусна дія софосбувіру *in vitro* проти менш поширених генотипів 4, 5 і 6 була схожою на ту, яка спостерігалася щодо генотипів 1, 2 і 3.

Наявність 40 % сироватки крові людини не мала впливу на противірусну дію софосбувіру на HCV.

Стійкість

Клітинна культура. Реплікони HCV зі зниженою чутливістю до софосбувіру було вибрано в культурі клітини для багатьох генотипів, включаючи 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a та 6a. Знижена чутливість до софосбувіру була пов'язана з первинною NS5B заміною S282T в усіх генотипах репліконів аналізу. Направлений мутагенез заміни S282T у репліконах 8 генотипів забезпечив 2-18-кратне зниження чутливості до софосбувіру та зменшення можливості вірусної реплікації на 89–99 % порівняно з відповідним диким типом. У біохімічних аналізах рекомбінант NS5B полімерази з генотипів 1b, 2a, 3a та 4a, який виражає заміну S282T, показав знижену чутливість до GS-461203 порівняно з відповідними дикими типами.

Клінічні дослідження. В об'єднаному аналізі з 991 пацієнта, які приймали софосбувір у фазі 3 дослідження, 226 пацієнтів пройшли відбір для аналізу стійкості щодо вірусологічної неефективності та раннього припинення прийому препарату, вони мали РНК HCV > 1000 МО/мл. Після початкові послідовності NS5B були доступні для 225 з 226 пацієнтів з даними глибокого секвенування (відсів аналізу 1 %) від 221 із цих пацієнтів. Заміну S282T, пов'язану зі стійкістю до софосбувіру, не було виявлено у жодного з цих пацієнтів при глибокому секвенуванні або секвенуванні популяції. Заміну S282T в NS5B було виявлено в одного пацієнта, який отримував монотерапію софосбувіром у фазі 2 дослідження. Цей пацієнт мав < 1 % HCV S282T на початковій стадії та S282T (>99 %) на четвертому тижні після лікування, що дало 13,5 кратну зміну в EC_{50} софосбувіру та зменшило можливість вірусної реплікації. Заміна S282T повернулася до дикого типу за наступні 8 тижнів і її більше не було виявлено глибоким секвенуванням на 12-му тижні після лікування.

Дві заміни NS5B (L159F і V321A) було виявлено у повторних зразках, взятих після лікування, з багатьох генотипів трьох пацієнтів, інфікованих HCV у фазі 3 клінічних досліджень. Жодної зміни фенотипної чутливості до софосбувіру або рибавіріну не було виявлено в ізольованих пацієнтів із цими замінами. До того ж, заміни S282R та L320 було виявлено під час лікування глибоким секвенуванням у пацієнта до пересадки з частковим реагуванням на лікування. Клінічна важливість цих відкриттів невідома.

Вплив початкових поліморфізмів HCV на результат лікування

Початкові послідовності NS5B було отримано для 1292 пацієнтів у фазі 3 дослідження за допомогою секвенування популяції, і заміну S282T не було виявлено в жодного пацієнта з наявністю початкової послідовності. Під час оцінювання аналізу впливу початкових поліморфізмів на результат оцінювання не було виявлено статистично значного зв'язку між наявністю варіанту NS5B HCV на початку та після лікування.

Перехресна стійкість

Реплікони HCV, які виражають заміну S282T, пов'язану зі стійкістю до софосбувіру, були повністю чутливими до інших класів противірусних агентів HCV. Софосбувір зберігав активність проти замін NS5B, – L159F і L320F, пов'язаних зі стійкістю до інших інгібіторів нуклеозиду. Софосбувір був повністю активним проти замін, пов'язаних зі стійкістю до інших противірусних засобів прямої дії з різними механізмами дії, як-от ненуклеозидні інгібітори NS5B, інгібітори протеази NS3 та інгібітори NS5A.

Фармакокінетика

Софосбувір – нуклеотидна депо-форма, яка інтенсивно бере участь в обміні речовин. Активний метаболіт формується у гепатоцитах та не виявляється у плазмі крові. Головний (> 90 %) метаболіт GS-331007 є неактивним. Він формується секвентними та паралельними шляхами, що ведуть до утворення активного метаболіту.

Абсорбція

Фармакокінетичні властивості софосбувіру та головного циркулюючого метаболіту GS-331007 оцінювалися у здорових дорослих пацієнтів та пацієнтів із хронічним гепатитом С. Після перорального прийому софосбувір швидко всмоктувався, а найбільшу

концентрацію у плазмі крові було виявлено через ~0,5-2 години після прийому дози незалежно від її рівня. Найбільшу концентрацію GS-331007 у плазмі крові було виявлено через 2-4 години після прийому дози. На основі фармакокінетичного аналізу популяції у пацієнтів із генотипами 1-6 інфекції HCV (n = 986), стаціонарна AUC₀₋₂₄ для софосбувіру та GS-331007 була 1010 нг•год/мл і 7200 нг•год/мл відповідно. Щодо здорових пацієнтів (n = 284), то софосбувір і GS-331007 AUC₀₋₂₄ були на 57 % вищим і на 39 % нижчим відповідно, ніж у пацієнтів, інфікованих HCV.

Вплив їжі. Відповідно до умов дієти, прийом однієї дози софосбувіру зі звичайною, з високим вмістом жирів їжею сповільнив швидкість всмоктування софосбувіру. Об'єм всмоктування софосбувіру був збільшений приблизно в 1,8 раза з незначним впливом на максимальну концентрацію. Дія GS-331007 не змінилася у разі прийому їжі з високим вмістом жирів.

Поширення

Софосбувір не є субстратом для транспортерів всмоктування лікарських засобів, які діють на печінку, поліпептидів, що транспортують органічні аніони (OATP) 1B1 чи 1B3, та транспортерів органічних катіонів (OCT) 1. Щодо активної трубчастої секреції, GS-331007 не є субстратом для ниркових транспортерів, транспортерів органічних аніонів (OAT) 1 чи 3, OCT2, MRP2, P-гр, BCRP чи MATE1 включно. Софосбувір і GS-331007 не є інгібіторами транспортерів лікарських засобів P-гр, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 та OCT1. GS-331007 не є інгібітором OAT1, OCT2, та MATE1.

Софосбувір приблизно на 85 % зв'язується з протеїнами плазми людини (дані *ex vivo*) і цей зв'язок не залежить від концентрації препарату поза діапазоном 1–20 мкг/мл. Зв'язок GS-331007 з протеїнами плазми людини був мінімальним. Після однієї дози 400 мг [¹⁴C]-софосбувіру у здорових пацієнтів відношення радіоактивності ¹⁴C крові до плазми становило приблизно 0,7.

Біотрансформація

Софосбувір активно метаболізується у печінці з утворенням фармакологічно активного нуклеозидного аналога, трифосфату GS-461203. До шляху метаболічної активації належить послідовний гідроліз частини ефіру карбонової кислоти, яка каталізується людським катепсином А (CatA) або карбоксилестеразою 1 (CES1), та відщеплення фосфорамідату протеїном, який зв'язує тривалентний гістидиннуклеотид 1 (HINT1), що супроводжується фосфорилуванням шляхом біосинтезу піримідинового нуклеотиду. Дефосфорилування призводить до формування метаболіту нуклеозиду GS-331007, який неможливо ефективно рефосфорилувати та якому бракує активності антитіл до HCV *in vitro*. Софосбувір та GS-331007 не є субстратами або інгібіторами ензиму UGT1A1 або CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, та CYP2D6.

Після однієї пероральної дози 400 мг [¹⁴C]-софосбувіру, софосбувіру та GS-331007, що відповідають за приблизно 4 та > 90 % систематичного впливу матеріалів-похідних препарату (сума AUC софосбувіру та його метаболітів, скоригована на молекулярну масу) відповідно.

Виведення з організму

Після 1 пероральної дози 400 мг [¹⁴C]-софосбувіру середнє виведення дози в середньому становило більше 92 %, що склалися приблизно з 80 %, 14 % і 2,5 %, що виводяться з сечею, калом та повітрям, що видихається. Більшість дози софосбувіру, яка виводилася з сечею у вигляді GS-331007 (78 %), тоді як 3,5 % – у вигляді софосбувіру. Ця інформація вказує на те, що очищення нирками – основний шлях виведення GS-331007 і більша його частина активно виділяється. У середньому період напіврозпаду софосбувіру та GS-331007 тривав 0,4 та 27 годин відповідно.

Лінійність/нелінійність

Лінійність дози софосбувіру та його основного метаболіту, GS-331007, було оцінено у здорових пацієнтів, які дотримуються дієти. Значення AUC софосбувіру та GS-331007 майже пропорційні до доз при прийомі дозами від 200 до 400 мг.

Узгоджено з матеріалами
з реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалами
з реєстраційного доосьє

Вік, стать та раса

Ніяких клінічно значущих фармакокінетичних відмінностей відповідно до статі або раси не було виявлено для софосбувіру та GS-331007.

Фармакокінетика софосбувіру та GS 331007 у дітей не досліджувалася.

Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів, інфікованих HCV, показав, що в межах проаналізованого вікового діапазону (19–75 років) вік не мав клінічного ефекту на вплив софосбувіру та GS-331007. У клінічних дослідженнях взяло участь 65 пацієнтів віком від 65 років. Швидкість реагування, яку спостерігали у пацієнтів віком понад 65 років, була така ж, як і в молодших пацієнтів.

Порушення функції нирок

Фармакокінетику софосбувіру було досліджено у пацієнтів, не інфікованих HCV, зі слабким (рШКФ ≥ 50 і < 80 мл/хв/1,73 м²), середнім (рШКФ ≥ 30 і < 50 мл/хв/1,73 м²), важким порушенням функції нирок (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) та пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, яка потребує гемодіалізу, після прийому однієї дози 400 мг софосбувіру. Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (рШКФ > 80 мл/хв/1,73 м²) AUC_{0-inf} софосбувіру була на 61 %, 107 % та 171 % більша у разі слабого, середнього та важкого порушення, AUC_{0-inf} GS-331007 була на 55 %, 88 % і 451 % більша відповідно. У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальним функціонуванням нирок AUC_{0-inf} софосбувіру була на 28 % більша у разі прийому дози софосбувіру за 1 годину до гемодіалізу і більша на 60 %, коли дозу приймали за 1 годину після нього. AUC_{0-inf} GS-331007 у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю неможливо достовірно визначити. Хоча дані вказують на вплив GS-331007 як мінімум у 10 і 20 разів більший у разі хронічної ниркової недостатності порівняно зі здоровими пацієнтами, якщо софосбувір приймали за 1 годину до і за 1 годину після гемодіалізу відповідно.

Гемодіаліз може ефективно вивести (53 % коефіцієнт очищення) головний циркулюючий метаболіт GS-331007. Під час 4-годинної процедури гемодіалізу було виведено приблизно 18 % прийнятої дози. Для пацієнтів із легким і середнім порушенням нирок не потрібне коригування дози. Безпеку софосбувіру не було оцінено для пацієнтів із важким порушенням функції нирок або хронічною нирковою недостатністю (див. розділ «Особливі застереження»).

Печінкова недостатність

Фармакокінетику софосбувіру вивчали після 7-денного застосування 400 мг дози софосбувіру пацієнтам, інфікованим HCV, із середньою і важкою печінковою недостатністю (клас В та С за класифікацією Чайлда–П'ю–Туркота). Порівняно з пацієнтами з нормальним функціонуванням печінки AUC₀₋₂₄ софосбувіру була на 126 % та 143 % більша у разі середньої та важкої печінкової недостатності, а AUC₀₋₂₄ GS-331007 була на 18 % та 9 % більша відповідно. Популяційний фармакокінетичний аналіз з участю пацієнтів, інфікованих HCV, показав, що цироз не мав клінічного ефекту на вплив софосбувіру та GS-331007. Для пацієнтів із легким, середнім та важким порушенням функції печінки не рекомендовано коригувати дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетичний/фармакодинамічний зв'язок

Ефективність у плані швидкої вірусної реакції виявилася пов'язаною з впливом софосбувіру та GS-331007. Проте жоден із цих показників не був обраний як загальний сурогатний маркер ефективності (SVR12) за терапевтичної дози 400 мг.

Дані доклінічних досліджень безпеки.

У ході повторних досліджень токсичності дози на щурах та собаках високі дози діастереоізомерної (1:1) суміші негативно впливали на печінку (собака) та серце (щур) та спричиняли негативні шлунково-кишкові реакції (собака). Вплив софосбувіру не можна було виявити у ході досліджень на гризунах, імовірно, через високу активність естераз, хоча доза основного метаболіту GS-331007, яка мала негативний вплив, була у 29 разів (щур) та 123 рази (собака) більшою за 400 мг софосбувіру. Жодних порушень печінки або серця не було виявлено під час дослідження хронічної токсичності у разі впливу, у 9 разів (щур) та 27 разів (собака) більшому, ніж клінічний вплив.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Згодено з матеріалами
реєстраційного досьє



Софосбувір не був генотоксичним у тестах *in vitro* чи *in vivo*, у т.ч. на бактеріальну мутагенність, хромосомну аберацію, із використанням периферичних лімфоцитів крові людини та мікронуклеарних аналізів мишей *in vivo*.

Дослідження канцерогенності на мишах та щурах не виявили потенціалу канцерогенності софосбувіру у разі застосування в дозах до 600 мг/кг/добу для мишей та 750 мг/кг/добу для щурів. Вплив GS-331007 у цих дослідженнях був до 30 разів (миші) та 15 разів (щурі) більшим, ніж клінічний вплив 400 мг софосбувіру.

Софосбувір не впливав на життєздатність ембріона-плода чи фертильність щурів та не був тератогенним для щурів та кролів згідно з дослідженнями розвитку. Жодних негативних впливів на поведінку, розмноження або розвиток потомства у щурів не було виявлено. У ході дослідження кролів вплив софосбувіру був у 9 разів більшим, ніж очікуваний клінічний вплив. У ході дослідження щурів не вдалося з'ясувати вплив софосбувіру, але вплив на основі головного людського метаболіту коливався у межах від 8 до 28 разів більших, ніж клінічний вплив 400 мг софосбувіру.

Речовини-похідні софосбувіру проникали через плаценту вагітних щурів та у молоко щурів у період лактації.

Клінічні характеристики.

Показання.

Софген показаний у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування хронічного гепатиту С (НСС) у дорослих (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливі заходи безпеки»).

Конкретну дію на генотип вірусу гепатиту С (НСV) див. у розділі «Особливі заходи безпеки».

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовин або до будь-якої з допоміжних речовин.

Застосування з сильними індукторами Р-глікопротеїну.

Лікарські засоби, що є сильними індукторами Р-глікопротеїну (Р-gp) у кишечнику (такі як рифампіцин, рифабутин, звіробій звичайний [*Hypericum perforatum*], карбамазепін, фенобарбітал і фенітоїн). Одночасне застосування значно зменшить концентрацію софосбувіру у плазмі крові, та може призвести до втрати ефективності Софгену (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі заходи безпеки.

Особливі застереження

Софген не рекомендовано застосовувати як монотерапію та слід призначати в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування інфекції вірусом гепатиту С. У разі переривання застосування інших лікарських засобів у комбінації з Софгеном, прийом Софгену слід також припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Перш ніж почати лікування Софгеном, слід ознайомитися з переліком лікарських засобів, які можуть призначати разом із цим препаратом.

Сильна брадикардія і блокада серця

При застосуванні софосбувіру у комбінації з іншим протівірусним засобом прямої дії (ПЗПД, включаючи даклатасвір, симепревір і ледіпасвір) та супутнього аміодарону з іншими препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень або без них, спостерігаються випадки сильної брадикардії та блокади серця. Механізм не встановлений.

Супутнє застосування аміодарону було обмежено через клінічне випробування софосбувіру та антивірусних препаратів прямої дії. Випадки є потенційно небезпечними для життя, тому аміодарон слід застосовувати лише пацієнтам із Софгеном та іншим ПЗПД, коли інші альтернативні антиаритмічні методи не переносяться або протипоказані. Пацієнти, які також приймають бета-блокатори або ті, що супроводжуються серцевими супутніми захворюваннями та/або розвинутою хворобою печінки, можуть мати підвищений ризик симптоматичної брадикардії при одночасному застосуванні аміодарону.

узгоджено з матеріалами

5 реєстраційного доষе

Відомості про ліки
Україна
[Signature]

Якщо супутнє застосування аміодарону вважається необхідним, рекомендується уважно стежити за пацієнтами при ініціюванні Софгену та іншого ПЗПД. Пацієнтів, яким визначено, що вони мають високий ризик брадиаритмії, слід постійно контролювати протягом 48 годин у відповідному клінічному середовищі.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону слід проводити відповідний моніторинг для пацієнтів, які припинили дію аміодарону протягом останніх декількох місяців і їм необхідно розпочати прийом Софгену у комбінації з іншим ПЗПД.

Усі пацієнти, які отримують Софген та інший ПЗПД у поєднанні з аміодароном з іншими препаратами (або без них), що знижують частоту серцевих скорочень, також повинні бути попереджені про симптоми брадикардії та блокади серця, і їм слід порадити терміново звернутися до лікаря у разі їх виникнення.

Пацієнти з 1, 4, 5 і 6 генотипами інфекції HCV з досвідом лікування

Дію софосбувіру на пацієнтів з 1, 4, 5 і 6 генотипами інфекції HCV, які проходили лікування, не вивчали. Тому оптимальну тривалість лікування цієї популяції не встановлено (також див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакодинамічні властивості»).

Слід уважно ставитися до лікування таких пацієнтів та, якщо можливо, продовжити тривалість лікування софосбувіром, пегінтерфероном альфа-2 та рибавірином від 12 до 24 тижнів. Це особливо стосується підгруп пацієнтів, у яких наявний один і більше факторів, історично пов'язаних з меншою швидкістю реагування на лікування на основі інтерферону (виражений фіброз/цироз, високі початкові концентрації вірусу, приналежність до негроїдної раси, IL28B, окрім генотипу CC).

Лікування пацієнтів із 5 або 6 генотипами інфекції HCV

Дані щодо застосування софосбувіру пацієнтам із 5 і 6 генотипами інфекції HCV дуже обмежені (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Терапія без інтерферону пацієнтів з 1, 4, 5 і 6 генотипами інфекції HCV

Режими безінтерферонної терапії пацієнтів з 1, 4, 5 і 6 генотипами інфекції HCV із застосуванням софосбувіру у фазі 3 дослідження не було вивчено (див. розділ «Фармакодинаміка»). Оптимальний режим та тривалість лікування не були встановлені. Такі режими слід використовувати лише для пацієнтів, які мають непереносимість або яким не підходить терапія інтерфероном у разі нагальної потреби в лікуванні.

Одночасне застосування з іншими противірусними засобами прямої дії проти HCV

Софген слід застосовувати одночасно з іншими противірусними лікарськими засобами прямої дії, лише якщо на основі доступних даних вважається, що їхня ефективність переважає ризику. Даних на підтримку одночасного застосування софосбувіру та телапівіру або боцепівіру немає. Одночасне застосування не рекомендоване (також див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування з помірними індукторами Р-глікопротеїну

Лікарські засоби, що є помірними індукторами Р-глікопротеїну в кишечнику (такі як окскарбазепін і модафініл), можуть зменшити концентрацію софосбувіру у плазмі крові, що спричинить зниження терапевтичного ефекту Софгену. Не рекомендується застосовувати такі лікарські засоби одночасно із Софгеном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у пацієнтів з цукровим діабетом

Після початку лікування вірусного гепатиту С противірусними засобами прямої дії, пацієнти з цукровим діабетом можуть відчувати поліпшення регулювання рівня глюкози у крові, що може призвести до симптоматичної гіпоглікемії. У пацієнтів з цукровим діабетом, які починають прийом ПЗПД, необхідно ретельніше контролювати рівень вмісту глюкози у крові, особливо протягом перших 3 місяців, а також у разі потреби відкоригувати лікування діабету. Лікаря, який призначає терапію пацієнту з цукровим діабетом, необхідно проінформувати про призначення препарату Софген.

Порушення функції нирок

Безпеку софосбувіру для пацієнтів із гострою нирковою недостатністю (рШКД <30 мл/хв/1,73 м²) або хронічною нирковою недостатністю, які потребують гемодіалізу, не було оцінено. Також не було встановлено належну дозу. У разі застосування

Софгену в комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа-2/рибавірином також див. інструкцію щодо рибавірину для пацієнтів з кліренсом креатиніну (CrCl) <50 мл/хв, (також див. розділ «Фармакокінетика»).

Коінфекція HCV/HBV (вірус гепатиту В)

Повідомляли про випадки реактивації вірусу гепатиту В (HBV), деякі з яких були летальними, під час або після лікування антивірусними препаратами прямої дії. Скринінг HBV необхідно проводити для всіх пацієнтів перед початком лікування. Пацієнти, коінфіковані HBV/HCV, піддаються ризику реактивації HBV, тому їх слід контролювати та управляти відповідно до поточних клінічних рекомендацій.

Дитячий вік

Софген не рекомендовано застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки для цієї популяції безпека та ефективність не була встановлена.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Софосбувір – депо-форма нуклеотиду. Після застосування софосбувір швидко всмоктується та підлягає інтенсивному першочерговому метаболізму у печінці та шлунку. Гідролітичний розпад депо-форми у клітині, каталізований у т.ч. ензимами, карбоксилестеразою 1, та послідовна фосфориляція, каталізована нуклеотидними кіназами, спричиняють утворення фармакологічно активного трифосфату, аналогового уридиннуклеозиду. Основний неактивний циркулюючий метаболіт GS-331007, який відповідає за більш ніж 90 % системної дії матеріалів-похідних препарату, формується послідовними та паралельними шляхами до формування активного метаболіту. Початковий софосбувір відповідає за системну дію приблизно 4 % матеріалів-похідних препарату (див. розділ «Фармакокінетика»). У фармакологічних клінічних дослідженнях велось спостереження за софосбувіром і GS-331007 з метою фармакокінетичного аналізу.

Софосбувір – субстрат для Р-глікопротеїну транспортера препарату та протеїну резистентності раку молочної залози (BCRP), а GS-331007 не є таким субстратом. Лікарські засоби, що є сильними індукторами Р-глікопротеїну у шлунку (наприклад рифампіцин, звіробій звичайний, карбамазепін та фенітоїн), можуть зменшити концентрацію софосбувіру у плазмі крові, що спричинить зниження терапевтичного ефекту Софгену, і тому їх не варто приймати із Софгеном (див. розділ «Особливі застереження»). Одночасне застосування Софгену з препаратами, які є інгібіторами Р-глікопротеїну та/або BCRP, може спричинити підвищення концентрації софосбувіру у плазмі крові без підвищення концентрації GS-331007 у плазмі, тому Софген можна застосовувати з інгібіторами Р-глікопротеїну та/або BCRP. Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами Р-глікопротеїну та BCRP, тож посилення ефекту препаратів, що є субстратами для цих транспортерів, не передбачається.

Шлях метаболічної активації софосбувіру у клітині опосередкований загалом низьким утворенням зв'язків та ефективним гідролізом, а також шляхами нуклеотидної фосфореляції, які навряд чи піддаються впливу супутніх лікарських засобів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти, які лікувались антагоністами вітаміну К

Оскільки функція печінки може змінюватися під час лікування Софгеном, рекомендується ретельний контроль норм міжнародного нормованого співвідношення (INR).

Інші види взаємодій

Інформація про взаємодію з препаратами для софосбувіру з потенційними супутніми лікарськими засобами підсумована у Таблиці 5 нижче (де 90 % довірчий інтервал (CI) середнього геометричного, розрахованого методом найменших квадратів (GLSM) був у межах «↔», підвищився «↑», або зменшився «↓» у заданих межах еквівалентності). Ця таблиця не є всеохопною.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Взаємодія між софосбувіром та іншими лікарськими засобами

Препарат за терапевтичним призначенням	Вплив на рівні препаратів. Середнє співвідношення (90 % довірчий інтервал) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Рекомендації для застосування із Софгеном
АНАЛЕПТИКИ		
Модафініл	Взаємодія не вивчена. Очікується: ↓ Софосбувір ↔ GS-331007	Очікується, що у разі одночасного застосування Софгену з модафінілом концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Софгену. Таке одночасне застосування не рекомендується.
АНТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
Аміодарон	Взаємодія не вивчена.	Використовувати, лише якщо не існує жодної іншої альтернативи. Якщо цей лікарський засіб вводиться із Софгеном та іншим ПЗПД, рекомендується проводити ретельний моніторинг (див. «Особливі заходи безпеки» і «Побічні реакції»).
АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Антагоністи вітаміну К	Взаємодія не вивчена.	Ретельний моніторинг INR рекомендується з усіма антагоністами вітаміну К. Це відбувається через зміни функції печінки під час лікування Софгеном.
АНТИКОНВУЛЬСАНТИ		
Карбамазепін Фенобарбітал Фенітоїн	Взаємодія не вивчена. Очікується: ↓ Софосбувір ↔ GS-331007	Протипоказано застосовувати Софген разом із карбамазепіном, фенобарбіталом і фенітоїном – сильними індукторами Р-глікопротеїну в кишечнику (див. «Протипоказання»).
Окскарбазепін	Взаємодія не вивчена. Очікується: ↓ Софосбувір ↔ GS-331007	Очікується, що у разі одночасного застосування Софгену з окскарбазепіном концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Софгену. Не рекомендується їх одночасне застосування (див. «Особливі заходи безпеки»).
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЗАСОБИ		
Рифампіцин ^f (одноразова доза 600 мг)	Софосбувір ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NA)	Протипоказано застосовувати Софген разом із рифампіцином – сильним індуктором Р-глікопротеїну в кишечнику (див. «Протипоказання»).
Рифабутин Рифапентин	Взаємодія не вивчена. Очікується: ↓ Софосбувір ↔ GS-331007	Протипоказано застосовувати Софген разом із рифабутином – сильним індуктором Р-глікопротеїну в кишечнику (див. «Протипоказання»). Очікується, що у разі одночасного застосування Софгену з рифапентином концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Софгену. Таке одночасне застосування не рекомендується.

РОСЛИННІ ДОБАВКИ		
Звіробій звичайний (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаємодія не вивчена. Очікується: ↓ Софосбувір ↔ GS-331007	Софген протипоказано приймати зі звіробієм звичайним, що є сильним індуктором Р-глікопротеїну в кишечнику (див. «Протипоказання»).
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ НСV: ІНГІБИТОРИ ПРОТЕАЗИ НСV		
Боцепревір (BOC) Телапревір (TPV)	Взаємодія не вивчена. Очікується: ↑ Софосбувір (TPV) ↔ Софосбувір (BOC) ↔ GS-331007 (TPV або BOC)	Щодо взаємодії софосбувіру з боцепревіром або теллапревіром немає інформації.
НАРКОТИЧНІ АНАЛГЕТИКИ		
Метадон [†] (терапія утримання на метадоні [30-130 мг/добу])	<i>R</i> -метадон ↔ 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</i> -метадон ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Софосбувір ↓ C _{max} 0,95 [°] (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 [°] (1,00; 1,69) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 [°] (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 [°] (0,89; 1,22) C _{min} (NA)	Якщо софосбувір та метадон приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані метадону.
ІМУНОДЕПРЕСАНТИ		
Циклоспорин [°] (одноразова доза 600 мг)	Циклоспорин ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C _{min} (NA) Софосбувір ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C _{min} (NA)	Якщо софосбувір та циклоспорин приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані циклоспорину.
Такролімус [°] (одноразова доза 5 мг)	Такролімус ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C _{min} (NA) Софосбувір ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C _{min} (NA)	Якщо софосбувір та такролімус приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані такролімусу.

Узгоджено з матеріалами
з реєстраційного досьє

ВЕРСИЯ 3.0
10.01.2015

[Handwritten signatures]

ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ НІВ: ІНГІБІТОРИ ЗВОРотної ТРАНСКРИПТАЗИ

<p>Ефавіренц^f (600 мг раз на добу)^d</p>	<p><i>Ефавіренц</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>Софосбувір</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)</p>	<p>Якщо софосбувір та ефавіренц приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані ефавіренцу.</p>
<p>Емтрицитабін^f (200 мг раз на добу)^d</p>	<p><i>Емтрицитабін</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>Софосбувір</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)</p>	<p>Коли софосбувір та емтрицитабін приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані емтрицитабіну.</p>
<p>Тенофовіру дизопроксилу фумарат^f (300 мг раз на добу)^d</p>	<p><i>Тенофовір</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>Софосбувір</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)</p>	<p>Якщо софосбувір і тенофовіру дизопроксилу фумарат приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані тенофовіру дизопроксилу фумарату.</p>
<p>Рилпівірин^f (25 мг раз на добу)</p>	<p><i>Рилпівірин</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>Софосбувір</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)</p>	<p>Якщо софосбувір та рилпівірин приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані рилпівірину.</p>

ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ НІВ: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ НІВ

<p>Дарунавір, підсилений ритонавіром^f (800/100 мг раз на добу)</p>	<p><i>Дарунавір</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>Софосбувір</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p>	<p>Якщо софосбувір та дарунавір (підсилений ритонавіром) приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані дарунавіру.</p>
---	---	---

Узгоджено з матеріалом реєстраційного дощує
[Signature]

	C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)	
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ НІВ: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ		
Ралтегравір ^f (400 мг два рази на добу)	<i>Ралтегравір</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>Софосбувір</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)	Якщо софосбувір та ралтегравір приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані ралтегравіру.
ПЕРОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/ етинілестрадіол	<i>Норгестромін</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>Етинілестрадіол</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)	Якщо софосбувір та норгестимат/етинілестрадіол приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані норгестимату/етинілестрадіолу.

NA – не стосується

^a Середнє співвідношення (90 % довірчий інтервал) для фармакокінетики лікарського засобу, який застосовувати одночасно, з/без софосбувіру та середнє співвідношення софосбувіру та GS-331007 з/без лікарського засобу, який застосовувати одночасно. Жодного впливу = 1,00.

^b Усі дослідження лікарської взаємодії було проведено з участю здорових добровольців.

^c Порівняння ґрунтується на історичному контролі.

^d Застосовувався як Atripla.

^e Межа біоеквівалентності 80–125 %.

^f Межа еквівалентності 70–143 %.

Лікарські засоби, що є сильними індукторами Р-глікопротеїну в кишечнику (наприклад рифампіцин, звіробій звичайний, карбамазепін та фенітоїн) можуть значно зменшити концентрацію софосбувіру у плазмі крові, що спричинить зниження терапевтичного ефекту. Тому софосбувір не слід приймати з відомими індукторами Р-глікопротеїну.

Особливості застосування.

Жінки репродуктивного віку/засоби контрацепції для чоловіків і жінок

У разі застосування Софгену у комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа-2/рибавірином слід звертати особливу увагу на запобігання вагітності у пацієнтів жіночої статі та партнерів жіночої статі у пацієнтів чоловічої статі. Було виявлено значний тератогенний та/або ембріональний ефект рибавіріну у всіх видів тварин (див. розділ «Особливі застереження»). Жінки репродуктивного віку або їхні партнери чоловічої статі повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування, а також у період після лікування, як рекомендовано в інструкції для медичного застосування рибавіріну. Додаткову інформацію див. у інструкції для медичного застосування рибавіріну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних щодо застосування софосбувіру у вагітних жінок немає або вони обмежені (менше 300 випадків вагітності).

У ході дослідження на тваринах не виявлено прямого або непрямого шкідливого впливу щодо репродуктивної токсичності. У ході дослідження з застосуванням найвищих доз для щурів і кролів жодного впливу на розвиток ембріону не виявлено. Однак неможливо було повністю оцінити рівні впливу, досягнуті для софосбувіру у щурів, відносно впливу на людей за рекомендованої клінічної дози.

В якості запобіжного заходу рекомендовано уникати застосування Софгену у період вагітності.

Однак якщо разом із софосбувіром застосовувати рибавірин, слід дотримуватися протипоказань щодо застосування рибавірину у період вагітності (також див. інструкцію щодо застосування рибавірину).

Годування груддю

Невідомо, чи софосбувір та його метаболіти проникають у грудне молоко людини.

Найвні фармакокінетичні дані щодо тварин вказуються на виведення метаболітів із молоком. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Таким чином, Софген не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Репродуктивна функція

Дані щодо впливу софосбувіру на репродуктивну функцію людини недостатні. Дослідження на тваринах не вказують на шкідливий вплив на репродуктивну функцію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Софосбувір має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами. Пацієнтів слід повідомити про те, що під час лікування софосбувіром у комбінації з пегінтерфероном альфа-2 і рибавірином було зареєстровано випадки втоми та порушення уваги, запаморочення та нечіткість зору (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Застосування Софгеном слід розпочинати під наглядом лікаря, що має досвід лікування пацієнтів із СНС.

Дорослі

Рекомендована доза – 400 мг у формі таблетки, яку слід приймати перорально 1 раз на добу під час прийому їжі.

Софген слід застосовувати у комбінації з іншими лікарськими засобами. Не рекомендовано проводити монотерапію Софгеном. Також див. інструкцію для медичного застосування лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з Софгеном. Рекомендовані для сумісного застосування лікарські засоби та тривалість комплексної терапії Софгеном наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Рекомендовані для сумісного застосування лікарські засоби та тривалість комплексної терапії Софгеном

Популяція пацієнтів*	Терапія	Тривалість лікування
Пацієнти з 1, 4, 5 або 6 генотипом СНС	Софосбувір + рибавірин + пегінтерферон альфа	12 тижнів ^{a,b}
	Софосбувір + рибавірин Тільки для застосування пацієнтам, для яких пегінтерферон альфа є неприйнятним або які мають до нього непереносимість (див. «Протипоказання»)	24 тижні

(Blue stamp: "Зареєстровано" and handwritten signatures)

Пацієнти з 2 генотипом СНС	Софосбувір + рибавірин	12 тижнів ^b
Пацієнти з 3 генотипом СНС	Софосбувір + рибавірин + пегінтерферон альфа-2	12 тижнів ^b
	Софосбувір + рибавірин	24 тижнів
Пацієнти з СНС, які очікують на трансплантацію печінки	Софосбувір + рибавірин	До трансплантації печінки ^c

* У тому числі пацієнти з коінфекцією вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

^a Для пацієнтів з 1 генотипом інфекції НСV, які проходили лікування, немає даних щодо комбінації софосбувіру, рибавірину та пегінтерферону альфа-2 (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

^b Слід розглянути доцільність збільшення тривалості лікування з 12 до 24 тижнів. Це особливо стосується підгруп пацієнтів з одним і більше факторів, історично пов'язаних з меншою швидкістю реагування на лікування на основі інтерферону (наприклад, виражений фіброз/цироз, високі початкові концентрації вірусу, приналежність до негроїдної раси, IL28B, окрім генотипу СС, попереднє нереагування на терапію пегінтерфероном альфа-2 і рибавірином).

^c Див. розділ «Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки» нижче.

Дозу рибавірину в комбінації з софосбувіром визначати залежно від маси тіла пацієнта (<75 кг = 1000 мг і ≥75 кг = 1200 мг) та застосовувати перорально двома роздільними дозами під час прийому їжі.

Інформацію щодо сумісного застосування з іншими протівірусними засобами прямої дії проти НСV див. у розділі «Особливі застереження».

Коригування дози

Не рекомендовано знижувати дозу Софгену.

Якщо софосбувір застосовувати у комбінації з пегінтерфероном альфа-2 і в пацієнта з'являються серйозні побічні реакції, пов'язані з застосуванням цього засобу, дозу пегінтерферону альфа-2 слід зменшити або припинити його застосування. Додаткову інформацію про те, як зменшити дозу та/або припинити застосування пегінтерферону альфа-2, див. в інструкції для медичного застосування пегінтерферону альфа-2.

Якщо у пацієнта з'являються серйозні побічні реакції, потенційно пов'язані з рибавірином, дозу рибавірину потрібно змінити або припинити його застосування (за потреби), поки побічна реакція не мине або її серйозність не зменшиться. У таблиці 3 наведено рекомендації щодо коригування дози та припинення застосування на основі концентрації гемоглобіну та стану серцевої системи пацієнта.

Таблиця 3

Рекомендації щодо коригування дози рибавірину в разі сумісного застосування з Софгеном

Дані лабораторних аналізів	Зменшити дозу рибавірину до 600 мг/добу, якщо:	Припинити застосування рибавірину, якщо:
Рівень гемоглобіну в пацієнтів, які не мають хвороб серця	<10 г/дл	<8,5 г/дл
Рівень гемоглобіну в пацієнтів з історією постійних хвороб серця	гемоглобін знижується на ≥2 г/дл під час 4-тижневого періоду лікування	<12 г/дл, незважаючи на зниження дози впродовж 4-тижневого періоду

Після припинення застосування рибавірину через відхилення лабораторних показників від норми або клінічні прояви захворювання можна відновити застосування рибавірину з дози 600 мг/добу та пізніше збільшити її до 800 мг/добу. Однак не рекомендовано збільшувати попередньо призначену дозу рибавірину (з 1000 до 1200 мг/добу).

Припинення прийому дози

У разі припинення застосування інших лікарських засобів у комбінації з Софгеном прийом Софгену слід також припинити (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Відомство з питань
реєстрації лікарських засобів
України
[Підписи]

Пацієнти літнього віку

Коригування дози для пацієнтів літнього віку не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із легким і середнім порушенням функції нирок не потрібне коригування дози Софгену. Безпека та відповідне дозування софосбувіру не встановлені для пацієнтів із гострою нирковою недостатністю (розрахована швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] <30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією ниркової недостатності, що потребують гемодіалізу.

Печінкова недостатність

Коригування дози Софгену не потрібне для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого, середнього та високого ступеня (клас А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю-Туркота [СРТ]) (див. розділ «Фармакокінетика»). Безпека та ефективність софосбувіру для пацієнтів із декомпенсованим цирозом не встановлені.

Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки

Тривалість застосування Софгену для пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки, слід регулювати оцінкою потенційної ефективності та ризиків для окремого пацієнта (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Особи з трансплантованою печінкою

Особам із трансплантованою печінкою рекомендується приймати Софген у комбінації з рибавірином протягом 24 тижнів. Починати прийом рибавіріну з дози 400 мг і застосовувати перорально двома окремими дозами під час прийому їжі. Якщо початкова доза рибавіріну переноситься добре, її можна поступово збільшити до максимальної 1000-1200 мг на добу (1000 мг для пацієнтів з масою тіла <75 кг і 1200 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 75 кг). Якщо початкова доза рибавіріну переноситься погано, її слід зменшити відповідно до клінічних показань з урахуванням рівня гемоглобіну (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Спосіб застосування

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою, призначена для перорального застосування. Пацієнтам слід пояснити, що треба проковтнути цілу таблетку. Таблетку, вкриту плівковою оболонкою, не можна жувати або подрібнювати через гіркий присмак активної речовини. Таблетку слід приймати під час прийому їжі (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнтів слід повідомити, що якщо впродовж 2 годин після прийому дози виникне блювання, слід прийняти ще одну таблетку. Якщо блювання виникне більше ніж через 2 години після прийому таблетки, приймати додаткову дозу не потрібно. Ці рекомендації ґрунтуються на кінетиці поглинання софосбувіру та GS-331007, що вказує на те, що більша частина дози поглинається впродовж 2 годин після її прийому.

Пацієнтів слід повідомити про те, що якщо вони пропустять дозу і після цього пройде 18 годин, пацієнт повинен негайно прийняти пропущену таблетку, а потім прийняти таблетку у звичний час. Якщо пройшло більше ніж 18 годин, слід прийняти наступну дозу у звичний час, не подвоюючи її.

Діти.

Безпека та ефективність Софгену для дітей (віком <18 років) не встановлені. Дані недоступні.

Передозування.

Максимальна зафіксована доза софосбувіру відповідає одній надтерапевтичній дозі 1200 мг, що призначали для 59 здорових пацієнтів. У ході дослідження на цьому рівні дозування не було виявлено шкідливого впливу та побічних реакцій, аналогічних за частотою та серйозністю тим, про які було повідомлено у терапевтичних групах, де приймали плацебо або 400 мг софосбувіру. Наслідки прийому більших доз невідомі.

У разі передозування Софгеном антидоту немає. У разі передозування слід оглянути пацієнта на наявність токсичних проявів. Лікування від передозування Софгеном полягає у загальних підтримуючих заходах, у тому числі контролю життєвих показників, а також контролю клінічного стану пацієнта. Гемодіаліз може ефективно вивести (53% коефіцієнт очищення)

основний циркулюючий метаболіт GS-331007. 4-годинна процедура гемодіалізу вивела 18 % прийнятої дози.

Побічні реакції.

Короткий огляд профілю безпеки

Під час лікування софосбувіром у комбінації з рибавірином або з пегінтерфероном альфа і рибавірином найчастіше фіксувалися побічні реакції на лікарський засіб, що відповідали очікуваним за результатами дослідження безпечності препаратів софосбувір і пегінтерферон альфа, причому частота або серйозність побічних реакцій не підвищувалася.

Дія софосбувіру досліджувалася головним чином у комбінації з рибавірином разом із пегінтерфероном альфа або без нього. У зв'язку з цим не було встановлено жодних побічних реакцій, спричинених власне софосбувіром. Серед пацієнтів, які приймали софосбувір і рибавірин або софосбувір, рибавірин і пегінтерферон альфа, найпоширенішими були такі побічні реакції як втома, головний біль, нудота і безсоння.

У разі застосування софосбувіру у комбінації з рибавірином або в комбінації з пегінтерфероном альфа і рибавірином були виявлені зазначені нижче побічні реакції (таблиця 4) за класами систем органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) або дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 4

Побічні реакції, пов'язані з прийомом софосбувіру в комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа-2 та рибавірином

Частота	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Інфекції та інвазії:</i>		
Часто	ринофарингіт	
<i>З боку кровоносної та лімфатичної систем:</i>		
Дуже часто	знижений гемоглобін	анемія, нейтропенія, зниження кількості лімфоцитів, зниження кількості тромбоцитів
Часто	анемія	
<i>З боку обміну речовин і харчування:</i>		
Дуже часто		зниження апетиту
Часто		зниження маси тіла
<i>Психічні розлади:</i>		
Дуже часто	безсоння	безсоння
Часто	депресія	депресія, хвилювання, збудження
<i>З боку нервової системи:</i>		
Дуже часто	головний біль	запаморочення, головний біль
Часто	порушення уваги	мігрень, погіршення пам'яті, порушення уваги
<i>Порушення зору:</i>		
Часто		нечіткість зору
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:</i>		
Дуже часто		задишка, кашель
Часто	задишка, задишка під час фізичних навантажень, кашель	задишка під час фізичних навантажень
<i>З боку шлунково-кишкового тракту:</i>		
Дуже часто	нудота	діарея, нудота, блювання
Часто	неприємні відчуття у животі, запор, диспепсія	запор, сухість у роті, гастроентеральний рефлюкс

<i>З боку печінки та жовчовивідної системи:</i>		
Дуже часто	підвищений білірубін у крові	підвищений білірубін у крові
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин:</i>		
Дуже часто		висипання, свербіж
Часто	облисіння, сухість шкіри, свербіж	облисіння, сухість шкіри
<i>З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин:</i>		
Дуже часто		артралгія, міалгія
Часто	артралгія, біль у спині, м'язові спазми, міалгія	біль у спині, м'язові спазми
<i>Системні порушення:</i>		
Дуже часто	втома, роздратованість	озноб, втома, грипоподібні захворювання, роздратованість, біль, підвищена температура
Часто	підвищена температура, загальна слабкість	біль у грудях, загальна слабкість

^a SOF – софосбувір; ^b RBV – рибавірин; ^c PEG – пегінтерферон альфа-2.

Коінфекція HIV/HCV

Результати дослідження безпечності препаратів софосбувір і рибавірин пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV аналогічні тим, які було отримано під час фази 3 клінічних досліджень для пацієнтів із моноінфекцією HCV, які проходили лікування софосбувіром і рибавірином.

Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки

Результати дослідження безпеки препаратів софосбувір і рибавірин для пацієнтів із інфекцією HCV, які очікують на трансплантацію печінки, аналогічні тим, які було отримано під час фази 3 клінічних досліджень для пацієнтів, які проходили лікування софосбувіром і рибавірином.

Особи з трансплантованою печінкою

Результати дослідження безпечності препаратів софосбувір і рибавірин для осіб із трансплантованою печінкою з хронічним гепатитом С аналогічні тим, які було отримано під час фази 3 клінічних досліджень для пацієнтів, які проходили лікування софосбувіром і рибавірином (див. розділ «Фармакодинаміка»). У дослідженні дуже поширеним явищем було зниження рівня гемоглобіну: у 32,5 % (13 з 40) пацієнтів рівень гемоглобіну знизився до <10 г/дл, а в одного – до <8,5 г/дл. 8 пацієнтів (20 %) приймали епоетин та/або компонент крові. Через побічну реакцію у 5 пацієнтів (12,5 %) було повністю або тимчасово припинено або скориговано застосування досліджуваних лікарських засобів.

Опис деяких побічних реакцій

Серцеві аритмії

При застосуванні софосбувіру у комбінації з іншим ПЗПД (включаючи даклатасвір, симепревір і ледіпасвір) та супутнім аміодароном та/або іншими препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень, були зафіксовані випадки сильної брадикардії та блокади серця (див. розділи «Особливі заходи безпеки» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 28 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гетеро Лабз Лімітед/Hetero Labs Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юніт-V, Блок V і V-A, ТСІІС - Формулейшн СЕЗ, С. №№ 439, 440, 441 і 458, Полепаллі Віледж, Джадчерла Мандал, Телангана Стейт, 509301, Індія/Unit-V, Block V and V-A, TSIIC - Formulation SEZ, S. Nos 439, 440, 441 & 458, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Telangana State, 509301, India.

Дата останнього перегляду.



heteroworld.com.ua

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

17

Інститут
Узгоджено
С.М. і С.С.С.С.С.С.С.
16-09-2019