

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

▼ Это лекарственное средство подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию о безопасности. Специалистам здравоохранения предлагается сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. См. раздел «Побочное действие» для информации о том, каким образом следует сообщать о нежелательных реакциях.

Торговое название: Гепасофт / Hepasoft

Международное непатентованное название: Софосбувир

Форма выпуска: таблетки покрытые оболочкой.

Описание: овальные двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, гладкие с двух сторон.

Состав:

1 таблетка покрытая оболочкой, содержит

Активное вещество: софосбувир – 400 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая тип РН-102, маннит, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав оболочки: поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, титана диоксид, тальк.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные средства прямого действия. Противовирусные средства для лечения инфекций вируса гепатита С.

Код АТХ: J05AP08.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

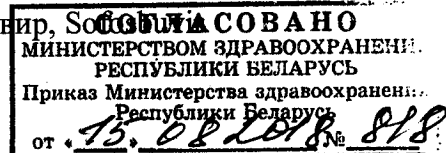
Софосбувир является ингибитором РНК-зависимой полимеразы вируса гепатита С NS5B, которая необходима для репликации вируса. Софосбувир представляет собой нуклеотидный препарат, образующий в процессе внутриклеточного метаболизма фармакологически активный трифосфат (GS-461203), аналог уридина, который при помощи полимеразы NS5B встраивается в РНК вируса гепатита С 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 IC_{50} в диапазоне от 0,7 до 2,6 мкМ. GS-461203 (активный метаболит софосбувира) не является ингибитором ДНК- и РНК-полимераз человека и митохондриальной РНК-полимеразы.

Противовирусная активность

В анализе репликонов вируса гепатита С значения EC_{50} софосбувира против полноразмерных репликонов генотипов 1a, 1b, 2a, 3a и 4a и химерных репликонов 1b, кодирующих NS5B генотипов 2b, 5a или 6a, варьировались в диапазоне от 0,014 до 0,11 мкМ. Среднее значение EC_{50} софосбувира против химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B у клинических изолятов, составляло $0,068 \pm 0,024$ мкМ для генотипа 1a (n = 67), $0,11 \pm 0,029$ мкМ для генотипа 1b (n = 29), $0,035 \pm 0,018$ мкМ для генотипа 2 (n = 15) и $0,085 \pm 0,034$ мкМ для генотипа 3a (n = 106). В этих анализах *in vitro* противовирусная активность софосбувира против менее распространенных генотипов 4, 5 и 6 была аналогична наблюдаемой для генотипов 1, 2 и 3.

Резистентность

В клеточной культуре



Репликоны вируса гепатита С с пониженной восприимчивостью к софосбувиру были селективированы 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. Направленный мутагенез замены S282T в репликонах 8 генотипов приводил к 2-18-кратному снижению восприимчивости к софосбувиру и снижению репликативной активности вируса на 89-99% по сравнению с соответствующим вирусом дикого типа. В биохимическом анализе рекомбинантная полимераз NS5B генотипов 1b, 2a, 3a и 4a, экспрессирующая замену S282T, демонстрировала 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, были полностью чувствительны к другим классам лекарственных средств против вируса гепатита С. Софосбувир сохранял активность против NS5B с заменами L159F и L320F, связанными с устойчивостью к другим нуклеозидным ингибиторам.

Софосбувир был полностью активен против замен, связанных с устойчивостью к другим противовирусным средствам прямого действия с различными механизмами действия, таким как нуклеозидные ингибиторы NS5B, ингибиторы протеазы NS3 и ингибиторы NS5A.

Фармакокинетика

Софосбувир представляет собой пролекарство, которое активно метаболизируется. Активный метаболит образуется в гепатоцитах и не наблюдается в плазме. Преобладающий (>90%) метаболит, GS-331007, неактивен. Он образуется путем последовательных и параллельных реакций, ведущих к образованию активного метаболита.

Всасывание

Фармакокинетические свойства софосбувира и основного циркулирующего метаболита GS-331007 оценивались у взрослых здоровых добровольцев и у пациентов с хроническим гепатитом С. После перорального приема софосбувир быстро всасывается и максимальная концентрация достигается в течение приблизительно 0,5-2 часов независимо от уровня дозы. Максимальная концентрация GS-331007 в плазме наблюдается в течение 2-4 часов после приема дозы. По результатам популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипов 1-6 (n = 986), AUC₀₋₂₄ в стационарном состоянии для софосбувира и GS-331007 составляли 1010 нг·ч/мл и 7200 нг·ч/мл соответственно.

У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, значения AUC₀₋₂₄ софосбувира и GS-331007 были на 57% выше и на 39% ниже, чем соответствующие значения у здоровых добровольцев (n = 284).

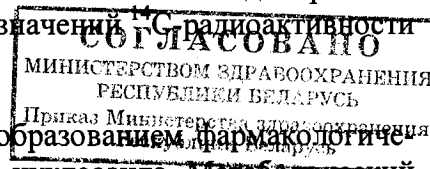
По сравнению с приемом натощак, введение однократной дозы софосбувира с пищей с высоким содержанием жира замедлило всасывание софосбувира. Степень всасывания софосбувира увеличилась примерно в 1,8 раза при небольшом влиянии на максимальную концентрацию

Распределение

Софосбувир приблизительно на 85% связывается с белками плазмы человека и связывание не зависит от концентрации лекарственного средства в диапазоне от 1 мкг/мл до 20 мкг/мл. Связывание GS-331007 с белками плазмы человека было минимальным. После однократного приема ¹⁴C-софосбувира у здоровых добровольцев отношение значений ¹⁴C-радиоактивности плазмы и крови составляло приблизительно 0,7.

Метаболизм

Софосбувир метаболизируется преимущественно в печени с образованием фармакологически активного трифосфата GS-461203, являющегося аналогом нуклеозида. Метаболический путь активации включает в себя последовательный гидролиз группы сложного эфира карбоновой кислоты, катализируемый катепсином А человека или карбоксилэстеразой 1, и расщепление фосфорамидата 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*. Софосбувир и GS-331007 не являются субстратами или ингибиторами ферментов UGT1A1 или CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6.

После однократного приема внутрь ¹⁴C-софосбувира в дозе 400 мг доли софосбувира и GS-331007 составляли приблизительно 4% и > 90% от системной экспозиции лекарственного средства.

Выведение

После однократного приема внутрь ¹⁴C-софосбувира в дозе 400 мг средняя величина общего выведения дозы составляла более 92%, из которых приблизительно 80%, 14% и 2,5% вывело с мочой, калом и выдыхаемым воздухом соответственно. Большую часть дозы софосбувира, выводимой с мочой, составлял GS-331007 (78%), и приблизительно 3,5% вывело в неизменном виде. Эти данные показывают, что почечный клиренс является основным путем выведения. Период полувыведения для софосбувира и GS-331007 составлял в среднем 0,4 и 27 часов соответственно.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Не обнаружено клинически значимых различий в фармакокинетике софосбувира и GS-331007, обусловленных полом или расой.

Пациенты с нарушениями функции почек

Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести. Безопасность и эффективность софосбувира не изучалась у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности.

Гемодиализ может эффективно выводить преобладающий метаболит GS-331007 (при 4-часовом сеансе гемодиализа удаляется примерно 18% от введенной дозы).

Пациенты с нарушениями функции печени

Не требуется коррекции дозы у пациентов со слабыми, умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени.

Дети

Данные для софосбувира и GS-331007 у подростков в возрасте от 12 до 18 лет были схожи с данными у взрослых после применения софосбувира (400 мг). Данные по фармакокинетике софосбувира и GS-331007 для педиатрических пациентов младше 12 лет отсутствуют.

Показания к применению

Гепасофт показан к применению в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения хронического гепатита С (ХГС) у взрослых и детей от 12 до 18 лет.

Способ применения и дозировка

До начала лечения все пациенты должны пройти исследование для подтверждения/исключения имеющейся или предшествующей инфекции вируса гепатита В (определение HBsAg и анти-HBc) (см. «Меры предосторожности»).

Лечение Гепасофтом должно быть начато и проводиться под наблюдением врача с опытом в лечении пациентов с ХГС.

Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая и не разламывая.

Если в течение 2 часов после приема дозы происходит рвота, необходимо принять дополнительную таблетку (в случае рвоты более чем через 2 часа после приема дозы, принимать дополнительную таблетку не требуется).

Если пропущен прием дозы и с момента, когда необходимо было ее принять, прошло менее 18 часов, пациент должен принять таблетку как можно скорее, а затем принять следующую дозу в обычное время. Если прошло более 18 часов, то пациент должен подождать и принять следующую дозу в обычное время. Пациент не должен принимать двойную дозу.

Взрослые

Рекомендуемая доза софосбувира - одна таблетка (400 мг) перорально 1 раз в сутки во время приема пищи.

Софосбувир должен назначаться в комбинации с другими лекарственными средствами. Монаотерапия Гепасофтом не рекомендуется.



Рекомендуемые схемы и продолжительности комбинированной терапии с софосбувиром у пациентов с моноинфекцией гепатита С и у инфицированных вирусом гепатита С с коинфекцией ВИЧ приведены в следующей таблице.

	Схема лечения	Продолжительность
Пациенты с ХГС генотипа 1, 4, 5 или 6	Гепасофт + рибавирин + пэгинтерферон альфа	12 недель ^{a,b}
	Гепасофт + рибавирин Только для пациентов с противопоказаниями к применению пэгинтерферона альфа	24 недели
Пациенты с ХГС генотипа 2	Гепасофт + рибавирин	12 недель ^b
Пациенты с ХГС генотипа 3	Гепасофт + рибавирин + пэгинтерферон альфа	12 недель ^b
	Гепасофт + рибавирин	24 недели
Пациенты с ХГС, ожидающие трансплантации печени	Гепасофт + рибавирин	До трансплантации печени

a. Нет данных по применению комбинации софосбувира, рибавирина и пэгинтерферона альфа у пациентов с ХГС генотипа 1, ранее получавших лечение.

b. Следует рассмотреть потенциальную возможность увеличения продолжительности терапии дольше 12 недель и до 24 недель, особенно для тех подгрупп, в которых имеется один или более факторов, связанных с более низкой частотой положительного клинического ответа на терапию на основе интерферона (например, фиброз/цирроз печени, высокие исходные вирусные концентрации, негроидная раса, IL28B не СС генотипа, предыдущее отсутствие ответа на терапию пэгинтерфероном альфа и рибавирином).

При использовании в сочетании с Гепасофтом доза рибавирина зависит от массы тела (<75 кг = 1000 мг и ≥ 75 кг = 1200 мг) и вводится перорально в два приема с пищей.

Изменение дозы у взрослых

Сокращение дозы Гепасофта не рекомендуется.

Если софосбувир используется в комбинации с пэгинтерфероном альфа, и у пациента наблюдаются серьезные нежелательные реакции, потенциально связанные с этим лекарственным средством, доза пэгинтерферона альфа должна быть уменьшена или лекарственное средство должно быть отменено. Дополнительная информация об уменьшении дозы и/или отмене пэгинтерферона альфа приводится в соответствующей инструкции по применению.

Если у пациента наблюдаются серьезные нежелательные реакции, потенциально связанные с рибавирином, доза рибавирина должна быть скорректирована или лекарственное средство должно быть отменено до прекращения или снижения тяжести нежелательных реакций. В следующей таблице приведены рекомендации по изменению дозы и отмене рибавирина в зависимости от концентрации гемоглобина и кардиологического статуса пациента.

Лабораторные значения	Уменьшить дозу рибавирина до 600 мг/сутки, если:	Прекратить прием рибавирина, если:
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)

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/сутки с последующим увеличением дозы до 800 мг/сутки. Не рекомендуется повышать дозу рибавирина до первоначально назначенной дозы (1000 - 1200 мг/сутки).

Дети от 12 до 18 лет

Рекомендуемая доза софосбувира - одна таблетка (400 мг) перорально 1 раз в сутки во время приема пищи.

Софосбувир должен назначаться в комбинации с другими лекарственными средствами. Монотерапия Гепасофтом не рекомендуется.

Рекомендуемые схемы и продолжительности комбинированной терапии с софосбувиром приведены в следующей таблице:

Популяция пациентов*	Схема лечения и продолжительность
Пациенты с ХГС генотипа 2	Гепасофт + рибавирин ^а в течение 12 недель ^б
Пациенты с ХГС генотипа 3	Гепасофт + рибавирин ^а в течение 24 недель

*включая пациентов с ко-инфекцией ВИЧ

а. см. таблицу ниже по дозированию рибавирина в зависимости от массы тела

б. Следует рассмотреть возможность потенциального продления продолжительности терапии после 12 недель до 24 недель; особенно для тех подгрупп, которые имеют один или несколько факторов исторически связанных с более низким уровнем ответа на терапию на основе интерферона (например, расширенный фиброз / цирроз, высокие исходные вирусные концентрации, негроидная раса, генотип IL28B не СС генотип, предшествующий нулевой ответ на терапию пегинтерфероном альфа и рибавирином).

Масса тела, кг	Суточная доза рибавирина*
<47	15 мг/кг/день
47-49	600 мг/день
50-56	800 мг/день
66-80	1000 мг/день
>81	1200 мг/день

*суточная доза рибавирина зависит от массы тела и применяется перорально, поделенной на два приема вместе с пищей.

Изменение дозы у детей

Изменение дозы не рекомендуется.

Если у пациента имеется серьезная неблагоприятная реакция, потенциально связанная с рибавирином, доза рибавирина должна быть изменена или отменена, если это необходимо, до тех пор, пока неблагоприятная реакция не уменьшится или исчезнет.

Для изменения дозы или отмены рибавирина необходимо руководствоваться инструкцией по применению рибавирина.

Отмена терапии у взрослых и детей

При полной отмене других лекарственных средств, назначенных в комбинации с софосбувиром, Гепасофт также следует отменить.

Пожилые люди

Не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста.

Пациенты с нарушениями функции почек

Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести. Безопасность и эффективность софосбувира не изучалась у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности.

Пациенты с нарушениями функции печени

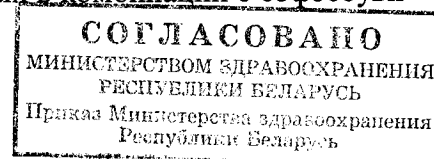
Не требуется коррекции дозы у пациентов со слабыми, умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени. Безопасность и эффективность софосбувира не изучалась у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Пациенты, ожидающие трансплантации печени

Продолжительность применения Гепасофта у пациентов, ожидающих трансплантации печени, должна определяться оценкой потенциальной пользы и рисков для каждого отдельного пациента.

Реципиенты печени

Реципиентам трансплантата печени рекомендуется софосбувир в комбинации с рибавирином в течение 24 недель. Начальная доза рибавирина составляет 400 мг перорально, поделенная на два приема вместе с пищей. Если начальная доза рибавирина хорошо переносится, дозу



можно титровать 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). Если начальная доза рибавирина плохо переносится, дозу следует уменьшить на основании уровня гемоглобина.

Дети

Безопасность и эффективность софосбувира у детей младше 12 лет не установлена.

Побочное действие

Использованные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);
- редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);
- очень редко ($< 1/10\ 000$);
- частота неизвестна - частота не может быть подсчитана по доступным данным.

Софосбувир применяется в сочетании с рибавирином, с или без пэгинтерферона альфа, поэтому не определены побочные реакции, характерные для софосбувира.

Во время лечения софосбувиром в сочетании с рибавирином или с пэгинтерфероном альфа и рибавирином наиболее часто сообщалось о нежелательных лекарственных реакциях, которые согласуются с профилем безопасности рибавирина и пэгинтерферона альфа, без увеличения их частоты и тяжести. Наиболее распространенными нежелательными реакциями при приеме софосбувира и рибавирина или софосбувира, пэгинтерферона альфа и рибавирина были утомление, головная боль, тошнота и бессонница.

Для комбинации софосбувира и рибавирина:

Инфекции и инвазии: часто – назофарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – пониженный уровень гемоглобина; часто – анемия.

Нарушения психики: очень часто – бессонница; часто – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, часто – нарушение внимания.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка, одышка при физической нагрузке, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – дискомфорт в животе, запор, диспепсия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышенный билирубин в крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – алопеция, сухость кожи, зуд.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, миалгия.

Общие расстройства: очень часто – усталость, раздражительность, часто – пирексия, астения.

Для комбинации софосбувира, пэгинтерферона альфа и рибавирина:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия, нейтропения, пониженное содержание лимфоцитов, пониженное содержание тромбоцитов.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – сниженный аппетит; часто – пониженная масса тела.

Нарушения психики: очень часто – бессонница; часто – депрессия, тревога, агитация.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, головная боль, часто – мигрень, нарушение памяти, нарушение внимания.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка, кашель; часто – одышка при физической нагрузке.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота, рвота; часто – запор, сухость во рту, гастроэзофагеальный рефлюкс.



Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышенный билирубин в крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, зуд; часто – алопеция, сухость кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, миалгия; часто – боль в спине, мышечные спазмы.

Общие расстройства: очень часто – озноб, усталость, гриппоподобные заболевания, раздражительность, боль, пирексия; часто – боль в груди, астения.

Другие особые группы пациентов

Ко-инфекция ВИЧ/ВГС

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у взрослых пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС был аналогичен профилю для пациентов с моноинфекцией ВГС, получавших софосбувир и рибавирин в клиническом исследовании 3 фазы.

Пациенты, ожидающие трансплантации печени

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у взрослых пациентов с ВГС, ожидающих трансплантации печени был аналогичен профилю для пациентов, получавших софосбувир и рибавирин в клиническом исследовании 3 фазы.

Реципиенты печени

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у реципиентов трансплантата печени с хроническим гепатитом С был аналогичен профилю для пациентов, получавших софосбувир и рибавирин в клиническом исследовании 3 фазы. Согласно исследованию, снижение уровня гемоглобина во время лечения составляло в общем 32,5% (13/40 пациентов) со снижением уровня гемоглобина до <10 г/дл, причем у 1 пациента - до <8,5 г/дл. Восемь пациентов (20%) получали эпоэтин и/или продукт крови. У пяти пациентов (12,5%) применение исследуемых препаратов было отменено, скорректировано или приостановлено вследствие появления нежелательных реакций.

Дети от 12 до 18 лет

Безопасность и эффективность применения софосбувира у подростков от 12 до 18 лет основаны на данных полученных в исследовании 50 пациентов, получавших софосбувир и рибавирин в течение 12 недель (пациенты с генотипом 2) и в течение 24 недель (пациенты с генотипом 3) в открытом клиническом исследовании 2 фазы. Наблюдавшиеся побочные реакции были схожими с реакциями, появлявшимися в клиническом исследовании применения софосбувира и рибавирина у взрослых (побочные реакции см. выше).

Отдельные побочные реакции

Сердечная аритмия

Наблюдались случаи появления тяжелой брадикардии и блокады сердца при применении софосбувира в сочетании с другими противовирусными препаратами прямого действия (включая даклатавир, симепревир и ледипасвир) и сопутствующим применением амиодарона и/или другими лекарственными средствами, снижающими частоту сердечных сокращений (см. раздел «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного средства.

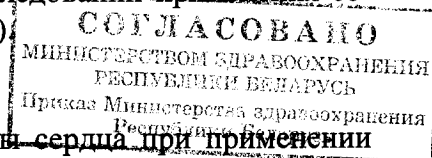
В случае возникновения нежелательных реакций, в том числе, не указанных в инструкции по медицинскому применению, пациентам следует обратиться к врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту лекарственного средства.

Использование с мощными индукторами P-gp



Совместное применение с лекарственными средствами, которые являются мощными индукторами Р-гликопротеина (P-gp) в кишечнике (рифампицин, рифабутин, зверобой (*Hypericum perforatum*), карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) может значительно снизить концентрацию софосбувира в плазме и привести к потере эффективности лекарственного средства.

Меры предосторожности

Монотерапия Гепасофтом не рекомендуется. Софосбувир должен назначаться в комбинации с другими лекарственными средствами. При отмене лекарственных средств, используемых в комбинации с софосбувиром, Гепасофт также необходимо отменить.

Сильная брадикардия и блокада сердца

При использовании софосбувира в сочетании с даклатасвиром и амиодароном с или без других лекарственных средств, которые снижают частоту сердечных сокращений, наблюдались случаи сильной брадикардии и блокады сердца. Это опасно для жизни, поэтому амиодарон у пациентов, принимающих софосбувир с даклатасвиром, следует применять только в тех случаях, когда альтернативные антиаритмические средства не переносятся или противопоказаны. Если одновременное применение амиодарона считается необходимым, рекомендуется, чтобы пациенты находились под тщательным контролем в начале терапии софосбувиром с даклатасвиром. Пациенты с высоким риском брадиаритмии должны находиться под постоянным контролем в соответствующей клинической обстановке в течение 48 часов.

Так как амиодарон характеризуется длительным периодом полувыведения, пациенты, которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев, также должны находиться под контролем в начале приема софосбувира в сочетании с даклатасвиром.

Пациенты с ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6, ранее получавшие лечение

Не установлена оптимальная продолжительность лечения для пациентов с ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6, ранее получавших лечение.

Следует рассмотреть потенциальную возможность увеличения продолжительности терапии дольше 12 недель и до 24 недель, особенно для тех подгрупп, в которых имеется один или более факторов, связанных с более низкой частотой положительного клинического ответа на терапию на основе интерферона (например, фиброз/цирроз печени, высокие исходные вирусные концентрации, негроидная раса, IL28B не СС генотипа).

Лечение пациентов с ВГС генотипа 5 или 6

Клинические данные о применении софосбувира у пациентов с ВГС генотипа 5 и 6 очень ограничены.

Лечение ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6 без интерферона

Для пациентов с ВГС генотипа 1, 4, 5 и 6 не установлен оптимальный режим и продолжительность лечения на основе софосбувира без применения интерферона. Такие схемы должны использоваться только для пациентов, которые не реагируют на терапию интерфероном или имеют противопоказания к его применению и нуждаются в срочном лечении.

Одновременное применение с другими средствами прямого действия против вируса гепатита

Софосбувир может одновременно применяться с другими противовирусными средствами прямого действия только в том случае, если на основании имеющихся данных предполагаемая польза превышает риск. Отсутствуют данные об одновременном применении софосбувира и телапревира или боцепревира. Одновременное применение этих лекарственных средств не рекомендуется.

Беременность и одновременное применение с рибавирином

Необходимо соблюдать крайнюю осторожность с целью предотвращения беременности у женщин, проходящих лечение Гепасофтом в комбинации с рибавирином или пегинтерфероном альфа/рибавирином, а также у женщин-партнерш мужчин, получающих данную комбинацию. Терапию не следует начинать до получения отрицательных результатов теста на беременность непосредственно перед началом лечения. На протяжении всего курса лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания, следует применять комбинацию двух негормональных средств контрацепции (так как нет данных об эффективности системных гормональных контрацептивов у женщин, получающих лечение софосбувиром). В течение этого периода следует проводить ежемесячные тесты на беременность.



Применение с мощными индукторами Р-гликопротеина

Мощные индукторы Р-гликопротеина в кишечнике (например, рифампицин, зверобой, карбамазепин и фенитоин) могут вызывать значительное снижение концентрации софосбувира в плазме и ослаблять терапевтическое действие софосбувира. Такие лекарственные средства не должны применяться одновременно с софосбувиrom.

Почечная недостаточность

Коррекции дозы софосбувира для пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности не требуется. Безопасность применения софосбувира у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] <30 мл/мин/1,73м²) или в терминальной стадии почечной недостаточности с необходимостью проведения гемодиализа не изучена. В случае совместного применения рибавирина у пациентов с клиренсом креатинина (CrCl) <50 мл/мин следует также руководствоваться информацией, приведенной в инструкции по медицинскому применению данного лекарственного средства.

Смешанная инфекция ВГС/ВГВ (вирус гепатита В)

Сообщалось о реактивации вируса гепатита В (HBV) у пациентов с ко-инфекцией HCV/HBV, которые проходили или прошли лечение противовирусными средствами прямого действия против HCV и которые не получали противовирусную терапию HBV-инфекции. Некоторые случаи привели к молниеносному гепатиту, печеночной недостаточности и смерти. Случаи были зарегистрированы у пациентов с положительным тестом на HBsAg, а также у пациентов с серологическими доказательствами разрешившейся инфекции HBV (т. е. отрицательный HBsAg и положительный анти-HBc). Риск реактивации HBV, связанный с лечением HCV противовирусными средствами, повышен у пациентов, одновременно получающих определенные иммунодепрессанты или химиотерапевтические агенты.

Реактивация HBV характеризуется резким усилением репликации HBV, проявляющимся быстрым увеличением уровня ДНК HBV в сыворотке. У пациентов с разрешившейся инфекцией HBV может вновь определяться HBsAg. Реактивация HBV может сопровождаться гепатитом, то есть, увеличением уровней аминотрансфераз, в тяжелых случаях – увеличением уровня билирубина, развитием печеночной недостаточности с летальным исходом.

До назначения софосбувира следует обследовать всех пациентов для выявления текущей или предшествующей инфекции HBV путем определения HBsAg и anti-HBc. У пациентов с серологически подтвержденной HBV-инфекцией необходимо мониторинг клинических и лабораторных признаков появления гепатита или реактивации HBV, как во время лечения софосбувиrom, так и после его окончания. В случае клинической необходимости иницируется соответствующее лечение HBV-инфекции.

Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами

Софосбувир оказывает незначительное влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Следует учитывать, что во время лечения софосбувиrom в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином были зарегистрированы усталость, нарушение внимания, головокружение и нечеткость зрения.

Женщины детородного возраста/контрацепция у мужчин и женщин

Необходимо соблюдать крайнюю осторожность с целью предотвращения беременности у женщин, проходящих лечение Гепасофтом в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином, а также у женщин-партнерш мужчин, получающих данную комбинацию. Терапию не следует начинать до получения отрицательных результатов теста на беременность непосредственно перед началом лечения. На протяжении всего курса лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания, следует применять комбинацию двух негормональных средств контрацепции (так как нет данных об эффективности системных гормональных контрацептивов у женщин, получающих лечение софосбувиrom). В течение этого периода следует проводить ежемесячные тесты на беременность.

Беременность

Данные о применении софосбувира у беременных женщин ограничены. Желательно избегать применения Гепасофт во время беременности.

Если одновременно с софосбувиrom назначают рибавирин, то такое лечение во время беременности противопоказано.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ПРАВООХРАНИТЕЛЬНОЙ
СЛУЖБЫ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства юстиции Республики Беларусь

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяются ли софосбувир и его метаболиты с грудным молоком. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен, поэтому софосбувир не следует применять во время кормления грудью.

Применение в педиатрии

Гепасофт не рекомендуется для применения у детей и подростков младше 12 лет, так как безопасность и эффективность софосбувира в данной возрастной группе не установлена.

Передозировка

Симптомы. При применении дозы 1200 мг софосбувира признаков передозировки не наблюдалось. Эффект более высоких доз неизвестен.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Софосбувир, в отличие от GS-331007, является субстратом для переносчика лекарств Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы. Сильные индукторы Р-гликопротеина в кишечнике (например, рифампицин, зверобой, карбамазепин и фенитоин) могут вызывать значительное снижение концентрации софосбувира в плазме и ослаблять терапевтическое действие софосбувира. Такие лекарственные средства не должны применяться одновременно с софосбувиром.

Одновременное применение софосбувира с лекарственными средствами, ингибирующими Р-гликопротеин и/или белки резистентности рака молочной железы может вызывать повышение концентрации софосбувира в плазме без повышения концентрации GS-331007. Софосбувир может назначаться одновременно с ингибиторами Р-гликопротеина и/или белков 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.

Аналгетические средства. Ожидается, что одновременное применение софосбувира с модафилилом приведет к снижению концентрации софосбувира, что приведет к уменьшению терапевтического эффекта Гепасофта. Одновременное применение этих лекарственных средств не рекомендуется.

Антиаритмические средства. Амиодарон можно использовать только в том случае, если нет другой альтернативы. При одновременном применении с комбинацией софосбувира и даклатасвира рекомендуется тщательное наблюдение.

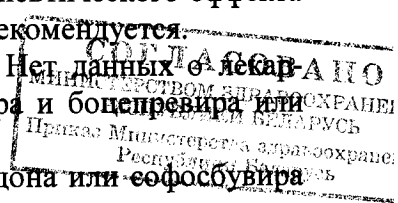
Противосудорожные средства. Ожидается, что одновременное применение софосбувира с карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом или окскарбазепином приведет к снижению концентрации софосбувира, что приведет к уменьшению терапевтического эффекта Гепасофта. Одновременное применение этих лекарственных средств не рекомендуется.

Антимикобактериальные средства. Одновременное применение софосбувира с рифампицином и рифабутином (мощные индукторы кишечного гликопротеина-Р) противопоказано. Ожидается, что одновременное применение софосбувира с рифапентином приведет к снижению концентрации софосбувира, что приведет к уменьшению терапевтического эффекта Гепасофта. Совместное применение софосбувира с рифапентином не рекомендуется.

Средства против вируса гепатита С: ингибиторы протеазы ВГС. Нет данных о лекарственных взаимодействиях при одновременном введении софосбувира и боприсвира или теллапревира.

Наркотические анальгетики. Не требуется корректировки дозы метадона или софосбувира при их одновременном применении.

Иммунодепрессанты. Не требуется корректировки дозы циклоsporина, такролимуса или софосбувира при их одновременном применении.



Средства против ВИЧ: ингибиторы обратной транскриптазы. При одновременном применении эфавиренза, эмтрицитабина, тенофовира дизопроксил fumarата, рилпивирин и софосбувира не требуется корректировки дозы лекарственных средств.

Средства против ВИЧ: ингибиторы протеазы ВИЧ. Не требуется корректировки дозы даунавира (усиленного ритонавиром) или софосбувира при их одновременном применении.

Средства против ВИЧ: ингибиторы интегразы. Не требуется корректировки дозы ралтегравира или софосбувира при их одновременном применении.

Пероральные контрацептивы. Не требуется корректировки дозы норгестимата/этинилэстрадиола или софосбувира при их одновременном применении.

Антагонисты витамина К. Взаимодействие не изучено. Рекомендуется тщательный мониторинг МНО со всеми антагонистами витамина К. Это связано с изменениями функции печени во время лечения софосбувиром.

Условия хранения и срок годности

Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Упаковка

По 28 таблеток покрытых оболочкой во флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с силикагелем, завинчивающимся крышечкой из ПЭВП с картриджем-осушителем и с кольцом для контроля первого вскрытия.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, www.rebpharma.by.

