

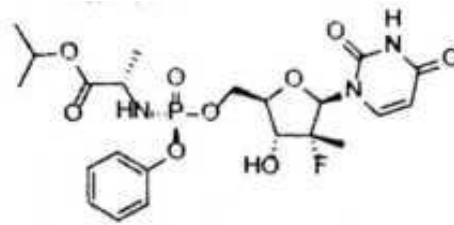
# Sofovir

## Софовир

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  $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$ . Молекулярная масса препарата составляет 529,45. Молекулярная формула препарата:



Внешний вид – твердые кристаллы белого или почти белого цвета с растворимостью  $\geq 2$  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 фармакокинетики 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 IC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 репликонах 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 полимеразы 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, 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 репликонов 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 <sup>a</sup> + рибавирин <sup>b</sup> | 12 недель         |
| Пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 2       | Софосбувир + рибавирин <sup>b</sup>  | 12 недель         |
| Пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 3       | Софосбувир + рибавирин <sup>b</sup>  | 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 индивидуальном уровне 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.

### 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: <sup>b</sup>                           |
|---|---|--|
| Гемоглобин у пациентов без кардиологических заболеваний             | <10 г/дл  | <8,5 г/дл  |
| Гемоглобин у пациентов со стойкими кардиологическими заболеваниями. | Снижение гемоглобина на $\geq 2$ 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 абортного действия у интерферонов. Необходимо соблюдать крайнюю

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<br>12<br>недель | Софосбувир<br>+<br>рибавирин <sup>a</sup><br>12 недель | Софосбувир<br>+<br>рибавирин <sup>a</sup><br>24 недели | пегилированный<br>интерферон<br>альфа +<br>рибавирин <sup>b</sup><br>24 недели | Софосбувир +<br>пегилированный<br>интерферон<br>альфа +<br>рибавирин <sup>a</sup> 12<br>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<br>аппетита          | 10%                     | 6%   | 6%   | 18%  | 18%   |
| Озноб                         | 1%                      | 2%   | 2%   | 18%  | 17%   |
| Гриппоподобные<br>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%   |

- 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.

| Гематологические параметры       | Схемы без интерферона |   |   | Схемы с интерфероном   |   |
|----------------------------------|-----------------------|---|---|--|---|
|                                  | Плацебо 12 недель     | Софосбувир + рибавирин <sup>а</sup> 12 недель | Софосбувир + рибавирин <sup>а</sup> 24 недель | Пегилированный интерферон альфа + рибавирин <sup>а</sup> 24 недели | Софосбувир + пегилированный интерферон альфа + рибавирин <sup>а</sup> 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 <sup>9</sup> /л) |                       |   |   |  |   |
| ≥0,5 - < 0,75                    | 1%                    | <1%   | 0   | 12%  | 15%   |
| <0,5                             | 0                     | <1%   | 0   | 2%   | 5%  |
| Тромбоциты (x10 <sup>9</sup> /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 креатининовой киназы**

Уровень креатининовой киназы оценивался в рамках исследований FISSION и NEUTRINO. Отдельные случаи асимптоматического повышения уровня креатининовой 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.

## 10.0. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

### 10.1. Потенциал лекарственного взаимодействия

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, 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<sup>а</sup>**

| Сопутствующие препараты<br>Класс препарата:<br>Наименование препарата                       | Воздействие на концентрацию <sup>б</sup> | Клинические рекомендации  |
|---|--|---|
| Противосудорожные средства<br><br>карбамазепин, фенитоин,<br>фенобарбитал,<br>окскарбазепин | ↓ софосбувир<br>↓ 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:<br>Рифабутин<br>рифампин<br>рифапентин                   | ↓ софосбувир<br>↓ 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.<br>Софосбувир не следует применять совместно с рифампином, являющимся сильным индукторы Р-гликопротеина в кишечнике. |
| Растительные добавки:<br>Зверобой продырявленный<br>(Hypericum perforatum)                  | ↓ софосбувир<br>↓ GS-331007              | Ингибиторы протеазы ВИЧ   |
| Ингибиторы протеазы ВИЧ<br>типранавир/ритонавир   | ↓ софосбувир<br>↓ 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.  |

а. Таблица не является исчерпывающей.

б. ↓ = снижение.



## 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 партнершами 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<sup>2</sup>) 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

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](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  
HETERO DRUGS LIMITED



---

Перевод выполнен волонтерами форума «Скажи гепатиту НЕТ» [www.gepatit-forum.by](http://www.gepatit-forum.by)

**\*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 даклатасвиром 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.