

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СОФГЕН

(SOFGEN)

Склад:

діюча речовина: софосбувір (sofosbuvir);

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 (E 553b), 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 «Н» 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 (EC_{50}) 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 EC_{50} софосбувіру проти гібридних репліконів 1b, які кодують NS5B з генотипу 2b, 5a чи 6a, становили від 0,014 до 0,015 мкМ. Середня $\pm$ SD EC_{50} софосбувіру проти гібридних репліконів, які кодують послідовності NS5B з клінічних штамів, становила $0,068 \pm 0,024$ мкМ для генотипу 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029$ мкМ для генотипу 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.

Наявні 40 % сироватки крові людини не впливали 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, який приймав 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 із 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, заміну 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, 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 (ПЗПД) з різним механізмом дії, як-от нуклеозидні 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 добровольців 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 добровольців (n = 284), то софосбувір і GS-331007 AUC₀₋₂₄ були на 57 % вищими і на 39 % нижчими 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 (C_{max}). Дія GS-331007 не змінилася у разі вживання 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-gp, BCRP чи MATE1 включно. Софосбувір і GS-331007 не є інгібіторами транспортерів лікарських засобів P-глікопротеїну (P-gp), 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 застосування однієї дози 400 мг [^{14}C]-софосбувіру у здорових добровольців відношення радіоактивності ^{14}C крові до плазми крові 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 [^{14}C]-софосбувіру, софосбувіру та GS-331007, що відповідають за приблизно 4 та > 90 % систематичного впливу матеріалів – похідних препарату (сума площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) софосбувіру та його метаболітів, скоригована на молекулярну масу) відповідно.

Виведення з організму

Після застосування однієї пероральної дози 400 мг [^{14}C]-софосбувіру середнє виведення дози в середньому становило більше 92 %, що складалося приблизно з 80 %, 14 % і 2,5 %, що виводяться зі сечею, калом та повітрям, що видихається. Більшість дози софосбувіру виводилася зі 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 добровольців, які дотримувалися дієти. Значення AUC софосбувіру та GS-331007 майже пропорційні до доз при прийомі дозами від 200 до 400 мг.

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 від 65 років, була така ж, як і в молодших пацієнтів.

Порушення функції нирок

Фармакокінетику софосбувіру було досліджено у пацієнтів, не інфікованих HCV, зі слабким (розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) ≥ 50 і < 80 мл/хв/1,73 м²), середнім (рШКФ ≥ 30 і < 50 мл/хв/1,73 м²), тяжким 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 тяжкого 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 добровольцями, якщо софосбувір приймали за 1 годину до і через 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 тяжким порушенням функції нирок або хронічною нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність

Фармакокінетику софосбувіру вивчали після 7-денного застосування 400 мг дози софосбувіру пацієнтам, інфікованим HCV, із середньою і тяжкою 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 тяжкої 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 тяжким 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 процесі 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 процесі 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.

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. Жодного негативного впливу на поведінку, розмноження або розвиток потомства у щурів не було виявлено. У процесі дослідження кролів вплив софосбувіру був у 9 разів більшим, ніж очікуваний клінічний вплив. У процесі 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.

Лікарський засіб Софген показаний у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування хронічного гепатиту С (СНС) у дорослих (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Конкретну дію на генотип вірусу гепатиту С (HCV) див. у розділі «Особливості застосування».

Протипоказання.

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

Застосування зі сильними індукторами Р-глікопротеїну (Р-гр).

Лікарські засоби, що є сильними індукторами Р-гр у кишечнику (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин і звіробій звичайний [*Hypericum perforatum*]). Одночасне застосування значно зменшить концентрацію софосбувіру у плазмі крові та може призвести до втрати ефективності лікарського засобу Софген (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»).

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 велося спостереження за софосбувіром і GS-331007 з метою фармакокінетичного аналізу.

Софосбувір – субстрат для P-гр транспортера препарату та протеїну резистентності раку молочної залози (BCRP), а GS-331007 не є таким субстратом.

Лікарські засоби, які є сильними індукторами P-гр у кишечнику (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин та звіробій звичайний), можуть значно зменшити концентрацію софосбувіру у плазмі крові, що спричинить зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Софген, тому протипоказано застосовувати їх разом з лікарським засобом Софген (див. розділ «Протипоказання»). Лікарські засоби, які є помірними індукторами P-гр у кишечнику (наприклад, модафініл, окскарбазепін та рифапентин), можуть знижувати концентрацію софосбувіру в плазмі крові, що призведе до зниження терапевтичного ефекту лікарського засобу Софген. Одночасне застосування таких лікарських засобів зі Софгеном не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування лікарського засобу Софген із препаратами, які є інгібіторами P-гр та/або BCRP, може спричинити підвищення концентрації софосбувіру у плазмі крові без підвищення концентрації GS-331007 у плазмі крові, тому лікарський засіб Софген можна застосовувати з інгібіторами P-гр та/або BCRP. Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами P-гр та BCRP, тому 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 K

Оскільки функція печінки може змінюватися під час застосування лікарського засобу Софген, рекомендується ретельний контроль норм міжнародного нормалізованого співвідношення (МНВ).

Вплив терапії ПЗПД на лікарські засоби, які метаболізуються в печінці

На фармакокінетику препаратів, які метаболізуються в печінці (наприклад, імуносупресивних засобів, таких як інгібітори кальциневрину), можуть впливати зміни функції печінки під час терапії ПЗПД, пов'язані з кліренсом ВГС.

Інші види взаємодій

Інформація про взаємодію з препаратами для софосбувіру з потенційними супутніми лікарськими засобами підсумована у таблиці 1 (де 90 % довірчий інтервал (ДІ) середнього геометричного, розрахованого методом найменших квадратів (GLSM), був у межах «↔», підвищився «↑» або зменшився «↓» у заданих межах еквівалентності). Ця таблиця не є всеохопною.

Таблиця 1

Взаємодія софосбувіру з іншими лікарськими засобами

Препарат за терапевтичним призначенням	Вплив на рівні препаратів. Середнє співвідношення (90 % ДІ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Рекомендації для застосування з лікарським засобом Софген
АНАЛЕПТИКИ		
Модафініл	Взаємодія не вивчена. Очікується: ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (Індукція Р-гр)	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	Вплив на концентрацію аміодарону та софосбувіру невідомий.	Одночасне застосування аміодарону та схеми, що містить софосбувір, може призвести до серйозної симптоматичної брадикардії. Застосовувати, лише якщо не існує жодної іншої альтернативи. Якщо цей лікарський засіб вводити зі Софгеном, рекомендується проводити ретельний моніторинг (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).
АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Антагоністи вітаміну К	Взаємодія не вивчена	Ретельний моніторинг МНВ рекомендується з усіма антагоністами вітаміну К. Це відбувається через зміни функції печінки під час застосування лікарського засобу Софген.
АНТИКОНВУЛЬСАНТИ		
Фенобарбітал Фенітоїн	Взаємодія не вивчена. Очікується: ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (Індукція Р-гр)	Протипоказано застосовувати Софген разом із фенобарбіталом і фенітоїном (див. розділ «Протипоказання»).

Карбамазепін	Софосбувір ↓ $C_{\max}$ 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) $C_{\min}$ (NA) GS-331007 ↔ $C_{\max}$ 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) $C_{\min}$ (NA) (Індукція Р-гр)	Протипоказано застосовувати Софген разом із карбамазепіном (див. розділ «Протипоказання»).
Окскарбазепін	Взаємодія не вивчена. Очікується: ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (Індукція Р-гр)	Очікується, що у разі одночасного застосування Софгену з окскарбазепіном концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Софгену. Не рекомендується їх одночасне застосування (див. розділ «Особливості застосування»).
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЗАСОБИ		
Рифампіцин ^f (одноразова доза становить 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) (Індукція Р-гр)	Протипоказано застосовувати лікарський засіб Софген разом із рифампіцином (див. розділ «Протипоказання»).
Рифабутин	Софосбувір ↓ $C_{\max}$ 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) $C_{\min}$ (NA) GS 331007 ↔ $C_{\max}$ 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) $C_{\min}$ (NA) (Індукція Р-гр)	Корекція дози лікарського засобу Софген при одночасному застосуванні з рифабутином не потрібна.
Рифапентин	Взаємодія не вивчена. Очікується: ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (Індукція Р-гр)	Очікується, що у разі одночасного застосування Софгену з рифапентином концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Софгену. Таке одночасне застосування не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).
РОСЛИННІ ДОБАВКИ		
Звіробій звичайний (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаємодія не вивчена. Очікується: ↓ софосбувір ↔ GS-331007 (Індукція Р-гр)	Софген протипоказано приймати зі звіробоєм звичайним (див. розділ «Протипоказання»).
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HCV: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ HCV		

Боцепревір (BOC) Телапревір (TPV)	Взаємодія не вивчена. <i>Очікується:</i> ↑ софосбувір (TPV) ↔ софосбувір (BOC) ↔ GS-331007 (TPV або BOC)	Щодо взаємодії софосбувіру з боцепревіром або телапревіром немає інформації.
НАРКОТИЧНІ АНАЛГЕТИКИ		
Метадон ^f (терапія утримання на метадоні [30-130 мг на добу])	<i>R-метадон</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S- метадон</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Софосбувір</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22) C _{min} (NA)	Якщо софосбувір та метадон приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані метадону.
ІМУНОДЕПРЕСАНТИ		
Циклоспорин ^e (одноразова доза становить 600 мг)	<i>Циклоспорин</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C _{min} (NA) <i>Софосбувір</i> ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C _{min} (NA)	На початку одночасного застосування корекція дози софосбувіру або циклоспорину не потрібна. Після цього може знадобитися ретельне спостереження та можливе коригування дози циклоспорину.
Такролімус ^e (одноразова доза становить 5 мг)	<i>Такролімус</i> ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C _{min} (NA) <i>Софосбувір</i> ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C _{min} (NA)	На початку одночасного застосування корекція дози софосбувіру або такролімусу не потрібна. Після цього може знадобитися ретельне спостереження та можливе коригування дози такролімусу.
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HIV: ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ		

Ефавіренц ^f (600 мг 1 раз на добу) ^d	<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)	Якщо софосбувір та ефавіренц приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані ефавіренцу.
Емтрицитабін ^f (200 мг 1 раз на добу) ^d	<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)	Коли софосбувір та емтрицитабін приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані емтрицитабіну.
Тенофовіру дизопроксилу фумарат ^f (300 мг 1 раз на добу) ^d	<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)	Якщо софосбувір і тенофовіру дизопроксилу фумарат приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані тенофовіру дизопроксилу фумарату.
Рилпівірин ^f (25 мг 1 раз на добу)	<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)	Якщо софосбувір та рилпівірин приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані рилпівіріну.
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HIV: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ HIV		

Дарунавір, підсилений ритонавіром ^f (800/100 мг 1 раз на добу)	<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) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C _{min} (NA)	Якщо софосбувір та дарунавір (підсилений ритонавіром) приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані дарунавіру.
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HIV: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ		
Ралтегравір ^f (400 мг 2 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) <i>GS-331007</i> ↔ 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 % ДІ) для фармакокінетики лікарського засобу, який застосовували одночасно, з/без софосбувіру та середнє співвідношення софосбувіру та GS-331007 з/без лікарського засобу, який застосовували 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 становить 80–125 %.

^f Межа еквівалентності становить 70–143 %.

Лікарські засоби, що є сильними індукторами Р-гр 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-гр.

Особливості застосування.

Особливі застереження

Лікарський засіб Софген не рекомендовано застосовувати як монотерапію, його слід призначати у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування вірусу гепатиту С. У разі переривання застосування інших лікарських засобів, які застосовуються у комбінації з лікарським засобом Софген, прийом Софгену слід також припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Перш ніж розпочати застосування лікарського засобу Софген, слід ознайомитися з переліком лікарських засобів, які можна призначати разом з ним.

Тяжка брадикардія і блокада серця

Загрозливі для життя випадки тяжкої брадикардії та блокади серця спостерігалися при застосуванні схем, що містять софосбувір, у комбінації з аміодароном. Брадикардія зазвичай виникала протягом кількох годин або днів, але випадки з більш тривалим часом до початку спостерігалися переважно до 2 тижнів після початку лікування ВГС.

Аміодарон слід застосовувати лише пацієнтам, які приймають лікарський засіб Софген, якщо інші альтернативні антиаритмічні лікарські засоби не переносяться або протипоказані.

Якщо супутнє застосування аміодарону вважається необхідним, рекомендується, щоб пацієнти проходили кардіологічний моніторинг у стаціонарі протягом перших 48 годин одночасного застосування, після чого амбулаторний контроль або самоконтроль частоти серцевих скорочень має відбуватися щодня протягом принаймні перших 2 тижнів лікування.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону потрібно проводити відповідний моніторинг для пацієнтів, які припинили застосування аміодарону протягом останніх декількох місяців і їм необхідно розпочати прийом лікарського засобу Софген.

Усі пацієнти, які отримують лікарський засіб Софген та інший ПЗПД у поєднанні з аміодароном та 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.

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.

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

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

Слід уважно спостерігати за такими пацієнтами 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, висока початкова концентрація 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 зі застосуванням софосбувіру у фазі 3 дослідження не було вивчено (див. розділ «Фармакодинаміка»). Оптимальний режим та тривалість лікування не були встановлені. Такий режим слід використовувати лише для пацієнтів, які мають непереносимість або яким не підходить терапія інтерфероном у разі нагальної потреби в лікуванні.

Одночасне застосування з іншими протівірусними засобами прямої дії проти HCV

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

Вагітність та одночасне застосування з рибавірином

У разі застосування лікарського засобу Софген у комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа-2/рибавірином 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 з помірними індукторами Р-гр

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

Застосування пацієнтам із 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 із 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

Дані щодо безпеки для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю

(рШКД < 30 мл/хв/1,73 м²) або хронічною нирковою недостатністю, які потребують гемодіалізу, обмежені. Лікарський засіб Софген можна застосовувати таким пацієнтам без коригування дози, якщо інші відповідні варіанти лікування недоступні (див. розділи «Фармакокінетика» та «Побічні реакції»). У разі застосування лікарського засобу Софген у комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа-2/рибавірином також див. інструкцію щодо рибавірину для пацієнтів із кліренсом креатиніну (CrCl) < 50 мл/хв (також див. розділ «Фармакокінетика»).

Дитячий вік

Лікарський засіб Софген не рекомендовано застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки для цієї популяції безпека та ефективність не були встановлені.

Допоміжні речовини

Софген містить азобарвник жовтий захід FCF, що може спричиняти алергічні реакції.

Препарат містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних щодо застосування софосбувіру вагітним жінкам немає або вони обмежені (менше 300 випадків вагітності).

У процесі дослідження на тваринах не виявлено прямого або непрямого шкідливого впливу щодо репродуктивної токсичності. У процесі дослідження зі застосуванням

найвищих доз для щурів і кролів жодного впливу на розвиток ембріону не виявлено. Однак неможливо було повністю оцінити рівень впливу, досягнутий для софосбувіру у щурів, відносно впливу на людей за рекомендованої клінічної дози.

Як запобіжний захід рекомендовано уникати застосування лікарського засобу Софген у період вагітності.

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

Період годування груддю

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

Наявні фармакокінетичні дані щодо тварин вказують на виведення метаболітів у молоко.

Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Таким чином, лікарський засіб 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 лікарського засобу Софген слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів із СНС.

Дорослі

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

Лікарський засіб Софген слід застосовувати у комбінації з іншими лікарськими засобами. Не рекомендовано застосовувати даний лікарський засіб як монотерапію.

Також див. інструкцію для медичного застосування лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з лікарським засобом Софген. 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. розділ «Протипоказання»)	24 тижні
Пацієнти з 2 генотипом СНС	Софосбувір рибавірин	12 тижнів ^b
Пацієнти з 3 генотипом СНС	Софосбувір рибавірин пегінтерферон альфа	12 тижнів ^b
	Софосбувір рибавірин	24 тижні
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 HCV, які проходили лікування, немає даних щодо комбінації софосбувіру, рибавірину та пегінтерферону альфа-2 (див. розділ «Особливості застосування»).

^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 CC, попереднє нереагування на терапію пегінтерфероном альфа-2 і рибавірином).

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

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

Інформацію щодо сумісного застосування з іншими протівірусними засобами прямої дії проти HCV див. у розділі «Особливості застосування».

Коригування дози

Не рекомендовано знижувати дозу лікарського засобу Софген.

Якщо софосбувір застосовувати у комбінації з пегінтерфероном альфа-2 і в пацієнта з'являються серйозні побічні реакції, пов'язані зі застосуванням цього лікарського 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 рибавіріну 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 рибавіріну в разі сумісного застосування зі Софгеном

Дані лабораторних аналізів	Зменшити дозу рибавіріну до 600 мг на добу, якщо:	Припинити застосування рибавіріну, 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 рибавіріну через відхилення лабораторних показників від норми або через клінічні прояви захворювання лікування можна відновити, розпочавши застосування рибавіріну з дози 600 мг на добу та пізніше збільшити її до 800 мг на добу. Однак не рекомендовано збільшувати попередньо призначену дозу рибавіріну (з 1000 до 1200 мг на добу).

Припинення прийому дози

У разі припинення застосування інших лікарських засобів, які застосовували у комбінації з лікарським засобом Софген, прийом Софгену слід також припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

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 лікарського засобу Софген. Безпека та відповідне дозування софосбувіру не встановлені для пацієнтів із гострою нирковою недостатністю (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 [CPT]) (див. розділ «Фармакокінетика»). Безпека та ефективність софосбувіру для пацієнтів із декомпенсованим цирозом не встановлені.

Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки

Тривалість застосування лікарського засобу Софген 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 лікарський засіб Софген у комбінації з рибавірином протягом 24 тижнів. Починати прийом рибавіріну з дози 400 мг і застосовувати перорально двома окремими дозами під час вживання 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 1 200 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 вживання 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 застосування лікарського засобу Софген для дітей (віком <18 років) не встановлені. Дані недоступні.

Передозування.

Максимальна зафіксована доза софосбувіру відповідає одній надтерапевтичній дозі 1200 мг, яку призначали для 59 здорових добровольців. У процесі 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 лікарського засобу Софген антидоту немає, потрібно оглянути пацієнта на наявність токсичних проявів. Лікування передозування лікарського засобу Софген 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 очікуванім за результатами дослідження безпеки застосування препаратів софосбувір і пегінтерферон альфа, причому частота або серйозність побічних реакцій не підвищувалися.

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 (див. таблицю 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 жовчовивідних шляхів:</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.

Опис деяких побічних реакцій

Серцева аритмія

При застосуванні схем, що містять софосбувір, у комбінації з аміодароном та/або іншими препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень, були зафіксовані випадки тяжкої брадикардії та блокади серця (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення з боку шкіри

Частота невідома: синдром Стівенса-Джонсона.

Коінфекція HIV/HCV

Результати дослідження безпеки застосування препаратів софосбувір і рибавірин пацієнтам 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.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Софосбувір у фіксованій комбінації з ледіпасвіром застосовували протягом 12 тижнів 18 пацієнтам із генотипом 1 ХГС та тяжкою нирковою недостатністю у відкритому дослідженні. Безпека софосбувіру у комбінації з фіксованою дозою з ледіпасвіром або велпатасвіром була вивчена у 154 пацієнтів із ESRD, які потребують діалізу. У цих умовах експозиція метаболіту софосбувіру GS-331007 збільшується у 20 разів, що перевищує рівень, коли побічні реакції спостерігалися в доклінічних дослідженнях. У цьому обмеженому наборі даних про клінічну безпеку частота побічних реакцій і летального наслідку не була чітко вищою від очікуваної для пацієнтів із термінальною стадією хронічної стадії захворювання.

Особи з трансплантованою печінкою

Результати дослідження безпеки застосування 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.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе

значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

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.