

ГЛАВНОЕ прописывания информации

Эти показатели не включают в себя всю информацию, необходимую для использования SOVALDI безопасно и эффективно. См полной предписывающей информации для SOVALDI. SOVALDI® (софосбувир) таблетки для перорального применения Initial США Утверждение: 2013

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: РИСК ГЕПАТИТА ВИРУСА реактивации
Пациенты коинфицированных ВГС и ВГВ
См полной предписывающей информации для полного коробочного предупреждения.

Вирус гепатита В (HBV) реактивация сообщалось, в некоторых случаях приводит к молниеносного гепатита, печеночной недостаточности и смерти. (5,1)

-----ПОСЛЕДНЕЕ ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ -----	
в штучной упаковке предупреждение	02/2017
Показания и использование (1)	04/2017
Способ применения и дозы (2,1)	02/2017
Дозировка и администрации (2.3)	04/2017
И предупреждения (5.1)	02/2017
И предупреждения (5.2)	04/2017

-----ПОКАЗАНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ -----

SOVALDI является вирус гепатита C (HCV) нуклеотидного аналога ингибитора NS5B-полимеразы показан для лечения:

- Взрослые пациенты с генотипом 1, 2, 3 или 4 хронических вирусный гепатит C (HCV) инфекцией без цирроза или с компенсированным циррозом в качестве компонента в схеме комбинированной терапии противовирусной. (1)
- У детей больных 12 лет и старше или весом не менее 35 кг с генотипом 2 или 3 хронической инфекции HCV без цирроза или с компенсированным циррозом печени в сочетании с рибавирином. (1)

-----ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ-----

- Тестирование До начала терапии: Тест всех больных для HBV-инфекции путем измерения HBsAg и анти-HBc. (2.1)
- Рекомендуется для взрослых и педиатрических дозировка: Одна таблетка 400 мг один раз в день с или без пищи. (2.2, 2.3)
- HCV / HIV-1 Коинфекция: Для взрослых пациентов и детей с HCV / HIV-1 коинфицирование, следовать рекомендациям дозировки в таблицах ниже, соответственно. (2.2, 2.3)

• Рекомендуемая схема лечения взрослого и дуры ция: (2.2)

	Взрослое население пациентов	режим и продолжительность
Генотип 1 или 4	Лечение-наивным без цирроза или с компенсированным циррозом печени (ребенок-Пью А)	SOVALDI + пегинтерферон альфа + рибавирин 12 недель
Генотип 2	Лечение-наивным и обработка- испытывали без цирроза или с компенсированным циррозом печени (ребенок-Пью А)	SOVALDI + рибавирин 12 недель
Генотип 3	Лечение-наивным и обработка- испытывали без цирроза или с компенсированным циррозом печени (ребенок-Пью А)	SOVALDI + рибавирин 24 недели

- SOVALDI в комбинации с рибавирином в течение 24 недель, может рассматриваться для взрослых пациентов с генотипом 1-инфекцией, которые являются интерфероном неподходящими. (2.2)
- Должно быть использованы в комбинации с рибавирином для лечения гепатита С у взрослых пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой ожидает трансплантацию печени в течение вплоть до 48 недель или до трансплантации печени, что наступит первым. (2.2)
- Рекомендуемый режим лечения и продолжительность для педиатрических больных 12 лет и старше или весом не менее 35 кг: (2,3)

	Детская Пациент населения 12 лет и старше или Весом не менее 35 кг	режим и продолжительность
Генотип 2	Лечение-наивным и обработка- испытывали без цирроза или с компенсированным циррозом печени (ребенок-Пью А)	SOVALDI + рибавирин 12 недель
Генотип 3	Лечение-наивным и обработка- испытывали без цирроза или с компенсированным циррозом печени (ребенок-Пью А)	SOVALDI + рибавирин 24 недели

- Рекомендация дозы не может быть сделана для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной болезнью. (2.6, 8.6)

-----ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СИЛЬНЫЕ -----

Таблетки: 400 мг. (3)

-----ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ -----

- При использовании в комбинации с пегинтерфероном альфа / рибавирином или рибавирином только все противопоказания к пегинтерферону альфа и / или рибавирина также применимы к SOVALDI комбинированной терапии. (4)

----- И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ Меры предосторожности -----

- Риск вируса гепатит реактивации: Тест всех пациентов для доказательства текущей или предшествующей инфекции HBV до начала лечения ВГС. Монитор ВГС / В инфицированных пациентов для реактивации В и гепатит вспышки во время лечения гепатита С и после лечения наблюдения. Иницировать надлежащее управление пациента для HBV-инфекции по клиническим показаниям. (5,1)
- Брадикардия с амиодаронами совместным введением: Серьезная симптоматическая брадикардия может возникнуть у пациентов, принимающих амиодарон с софосбувиром-содержащих препаратами, особенно у пациентов, получавшие бета-блокаторы, или те с основными сердечными сопутствующими заболеваниями и / или прогрессирующим заболеванием печени. Одновременный амиодарона с SOVALDI не рекомендуется. У пациентов без альтернативы, жизнеспособных вариантов лечения, рекомендуются кардиоконтроль. (5,2,

6.2, 7.1)

-----НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ-----

Наиболее частый побочные эффекты (частоты больше или равен 20%, все сорта), наблюдаемые с SOVALDI в комбинации с рибавирином была усталость и головная боль. Наиболее частыми побочными эффектами, наблюдаемые с SOVALDI в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином были усталость, головная боль, тошнота, бессонница и анемия. (6.1)

Для того, чтобы сообщить о предполагаемых побочных реакциях, свяжитесь с Gilead Sciences, Inc. в 1-800-GILEAD-5 или FDA в 1-800-FDA-1088 или www.fda.gov/medwatch.

-----ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ -----

- Одновременный амиодарона с софосбувир-содержащих препаратов может привести к серьезным симптоматической брадикардии. (5.2, 6.2, 7.1)
- Препараты, которые являются кишечные P-GP индукторов (например, рифампицин, зверобой) может привести к изменению концентрации софосбувира. (5.3, 7, 12.3)
- Обратитесь к полной предписывающей информации до использования потенциальных лекарственных взаимодействий. (5.2, 5.3, 7, 12.3)

-----ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОНКРЕТНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ -----

- У пациентов с HCV / HIV-1 сочетанной: Безопасность и эффективность были изучены. (14.4)
- У больных с гепатоцеллюлярной карциномой ожидающей трансплантации печени: Безопасность и эффективность были изучены. (8.8)

См 17 для пациентов консультирование и FDA утвержденных маркировки пациента.

Исправленный вариант: 04/2017



ПОЛНЫЙ ПРЕДПИСЫВАЮЩЕЕ ИНФОРМАЦИЯ: СОДЕРЖАНИЕ *

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: РИСК вируса гепатита В реактивации У БОЛЬНЫХ коинфицированных HCV и HBV 1 ПОКАЗАНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 2 И ДОЗЫ

- 2.1 Тестирование До начала терапии
- 2.2 Рекомендуемая дозировка у взрослых
- 2.3 Рекомендуемая дозировка в педиатрических больных 12 лет и старше

- 2.4 Модификация дозировка
- 2.5 Прекращение дозирования
- 2.6 тяжелая почечная недостаточность и терминальная стадия почечной недостаточности

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СИЛЬНЫЕ 4

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

5 И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- 5.1 Опасность вируса гепатита реактивации в больных, живущих с ВГС и ВГВ
- 5.2 Серьезного Симптом брадикардии когда больные с амиодарона
- 5.3 Риск Снижение терапевтического эффекта за счет использования с P-GP индукторов

- 5.4 Риски, связанная с комбинированным лечением

6 Побочные реакции

- 6.1 Клинические испытания опыт
- 6.2 Опыт Postmarketing

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- 7.1 Потенциально значительное Лекарственное взаимодействие
- 7.2 Лекарство без клинический значимого взаимодействия с SOVALDI

8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОНКРЕТНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

- 8.1 Беременность
- 8.2 лактация
- 8.3 Женщины и Самцы репродуктивного потенциала
- 8.4 Детская использования
- 8.5 Использование гериатрической
- 8.6 Почечная обесценение
- 8.7 Печеночного обесценение
- 8.8 Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой В ожидании трансплантации печени
- 8.9 после трансплантации печени Пациентов
- 8.10 Пациенты с инфекцией Генотип 5 или 6 HCV

10 Передозировка 11 ОПИСАНИЕ 12

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- 12.1 Механизм действия
- 12.2 Фармакодинамика
- 12.3 Фармакокинетика
- 12.4 Микробиология

13 Nonclinical токсикологии

- 13.1 канцерогенеза, мутагенеза, ухудшение плодородия

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 14.1 Описание клинических испытаний
- 14.2 Клинические испытания у субъектов с генотипом 1 или 4 HCV
- 14.3 Клинические испытания у субъектов с генотипом 2 или 3 HCV
- 14.4 Клинические испытания по предметам коинфицированы ВГС и ВИЧ-1
- 14.5 Клинические испытания в педиатрии

16 КАК ПОСТАВЛЯЕТСЯ / ХРАНЕНИЯ И ОБРАБОТКА 17

пациентов консультирование

* Разделы и подразделы опущенных от назначения полной информации не указаны.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: РИСК ГЕПАТИТА ВИРУСА реактивации ПАЦИЕНТОВ
Коинфицированный ВГС и В**

Проверка всех больных для доказательства тока или перед вирусом гепатита В (ВГВ) до начала лечения с SOVALDI. HBV реактивация сообщалось в HCV / HBV инфицированных пациентов, которые проходили или закончивших лечение HCV прямого действия противовирусных и не получавших противовирусную терапию HBV. В некоторых случаях привели к молниеносного гепатита, печеночной недостаточности и смерти. Монитор HCV / HBV инфицированных пациентов на гепатит вспышки или реактивации ВГВ во время лечения гепатита С и после лечения наблюдения. Инициировать надлежащее управление пациента для HBV-инфекции по клиническим показаниям [*см и предупреждения (5.1)*].

1 ПОКАЗАНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Взрослые пациенты:

SOVALDI показан для лечения взрослых пациентов с хроническим вирусом гепатита С (ВГС) в качестве компонента в схеме комбинированной терапии противовирусной [*см Дозировка и администрации (2.2) и клинические исследования (14)*]

- Генотип 1 или 4-инфекция без цирроза или с компенсированным циррозом печени для применения в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином
- генотипа 2 или 3 инфекции без цирроза или с компенсированным циррозом печени для применения в комбинации с рибавирином.

Педиатрических больных:

SOVALDI показан для лечения хронического гепатита С генотипа 2 или 3 инфекции в педиатрических больных 12 лет и старше или весом не менее 35 кг без цирроза или с компенсированным циррозом печени для применения в комбинации с рибавирином [*см Дозировка и администрации (2.3) и клинические исследования (14,5)*].

2 ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ

2.1 Тестирование До начала терапии

Испытание всех больных для доказательства текущего или предшествующего уровня HBV-инфекции путем измерения поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) и гепатита В основной антитела (анти-HBc) до начала лечения ВГС с SOVALDI [*см и предупреждения (5.1)*].

2.2 Рекомендуемая дозировка у взрослых

Рекомендуемая дозировка SOVALDI одна таблетка 400 мг, принимать перорально, один раз в день с или без пищи [*см клинической фармакологии (12.3)*].

Администрирование SOVALDI в комбинации с рибавирином или в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином для лечения HCV. Рекомендуемый режим лечения и продолжительность SOVALDI комбинированной терапии приведена в таблице 1. Для пациентов с HCV / HIV-1 коинфицированием, следовать рекомендациям дозировки в таблице

1. Обратитесь к разделу *Лекарственное взаимодействие (7)* рекомендации дозировки для сопутствующего ВИЧ-1 противовирусных препаратов.

Таблица 1 Рекомендуемое лечение Режим и продолжительность у взрослых пациентов с Gen otype 1, 2, 3, или 4 ВГС

	Популяция пациентов	Схема лечения и продолжительность
Генотип 1 или 4	Лечебно-наивный без цирроз или с компенсированным циррозом (Ребенок-Пью А)	SOVALDI + пегинтерферон альфа а + рибавирин 6 12 недель
Генотип 2	Лечение наивный и опыт лечения с без цирроза или с компенсированным циррозом (Ребенок-Пью А)	SOVALDI + рибавирин 6 12 недель
Генотип 3	Лечение наивный и опыт лечения с без цирроза или с компенсированным циррозом (Ребенок-Пью А)	SOVALDI + рибавирин 6 24 недель

а. См пегинтерферон альфа предписывающей информации для дозировки рекомендации для пациентов с генотипом 1 или 4 HCV.

б. Дозировка рибавирина на основе вес (<75 кг = 1000 мг и ≥75 кг = 1200 мг). Суточная доза рибавирина вводят перорально в двух разделенных дозах с пищей. Пациенты с нарушением функции почек (циклическое ≤50 мл / мин) требует снижения дозы рибавирина; см рибавирин предписывающей информации.

с. опыт лечения больных не смогли в режим, основанный интерферона с или без рибавирина.

У больных с генотипом 1 HCV которые не имеют права на получение интерферона на основе Режим

SOVALDI в комбинации с рибавирином в течение 24 недель, можно рассматривать в качестве терапии пациентов с генотипом 1-инфекцией, которые не имеют права на получение режима интерферона на основе [см Клинические исследования (14,4)]. Решение Лечение следует руководствоваться оценкой потенциальных выгод и рисков для каждого конкретного пациента.

У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой В ожидании трансплантации печени

Администрирование SOVALDI в комбинации с рибавирином в течение 48 недель или до момента трансплантации печени, в зависимости от того происходит во-первых, чтобы предотвратить постпересадки заражения HCV

[См Использование в конкретных группах населения (8.8)].

2.3 Рекомендуемая дозировка в педиатрических больных 12 лет и старше или весом не менее 35 кг

Рекомендуемая дозировка SOVALDI в педиатрических больных 12 лет и старше или весом не менее 35 кг одна таблетка 400 мг принимают внутрь один раз в день с или без

питание в сочетании с рибавирином [см клинической фармакологии (12.3) и клинические исследования (14,5)].

Рекомендуемый режим лечения и продолжительность SOVALDI комбинированной терапии приведена в таблице 2. В таблице 3 приведены вес на основе дозы рибавирина при применении в комбинации с SOVALDI для педиатрических пациентов. Для пациентов с HCV / HIV-1 коинфицирования, следовать рекомендациям дозировки в Таблице 2 и Таблице 3. См *Лекарственное взаимодействие* (7) рекомендации дозировки для сопутствующего ВИЧ-1 противовирусных препаратов.

Таблица 2 **Рекомендуемое лечение Режим и продолжительность в педиатрических больных 12 лет и старше или Weighing по меньшей мере 35 кг**

	Популяция пациентов	Схема лечения и продолжительность
Генотип 2	Лечебно-наивным и Лечебно испытала без цирроза или с компенсированным циррозом (Ребенок-Пью А)	SOVALDI + рибавирин 6 12 недель
Генотип 3	Лечебно-наивным и Лечебно испытала без цирроза или с компенсированным циррозом (Ребенок-Пью А)	SOVALDI + рибавирин 6 24 недели

а. опыт лечения больных не смогли в режим, основанный интерферона с или без рибавирина.

б. Приведены в таблице 3 для весовых на основе рекомендаций рибавирин дозирования.

Таблица 3 **Рекомендуемая дозировка для рибавирина в комбинированной терапии с SOVALDI для педиатрических больных 12 лет и старше или весом не менее 35 кг**

Тело вес, кг	Рибавирин суточная доза
менее чем 47	15 мг / кг / день
47-49	600 мг / день
50-65	800 мг / день
66-80	1000 мг / день
больше 80	1200 мг / день

а. Суточная доза рибавирина на основе веса и вводят перорально в двух разделенных дозах с пищей.

2.4 Модификация дозировка

снижение Дозировка SOVALDI не рекомендуется.

Если пациент имеет серьезные неблагоприятные реакции, связанные с потенциально пегинтерфероном альфа и / или рибавирином, в пегинтерфероне альфа и / или дозу рибавирина должны быть уменьшены или прекращено, в случае необходимости, до тех пор, пока неблагоприятные реакции стихают или уменьшение тяжести. Обратитесь к пегинтерферону альфа и рибавирина предписывающей информации для получения дополнительной информации о том, как уменьшить и / или прекратить пегинтерферон альфа и / или дозировку рибавирина.

2.5 Прекращение дозирования

Если другие средства, используемые в сочетании с SOVALDI постоянно прекращены, SOVALDI также должен быть прекращен.

2,6 тяжелая почечная недостаточность и терминальная стадия почечной недостаточности

Нет дозировка рекомендация не может быть предоставлена для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (по оценкам клубочковой фильтрации [СКФ] меньше чем 30 мл / мин / 1,73 м² или конечной стадии почечной недостаточности (ТПН) из-за более высокой экспозицией (до 20 раз) в преобладающей софосбувир метаболита [*Использование в конкретных группах населения (8.6) и клинической фармакологии (12.3)*].

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СИЛЬНЫЕ

SOVALDI доступен в виде желтого цвета, в форме капсулы, таблетки с пленочным покрытием Debossed с «GSI» на одной стороне и «7977» на другой стороне. Каждая таблетка содержит 400 мг софосбувира.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Когда SOVALDI используются в комбинации с рибавирином или пегинтерфероном альфа / рибавирин, противопоказание, применимое к тем агентам, применимо к комбинированной терапии. Обратитесь к предписывающей информации пегинтерферон альфа и рибавирина для списка своих противопоказаний.

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Опасность вируса гепатита реактивации в больных, живущих с ВГС и ВГВ

Вирус гепатита В (HBV) было сообщено в HCV / HBV коинфицированных пациентов, которые проходили или закончивших лечение с HCV противовирусных прямого действия, и которые не получали HBV противовирусной терапии. В некоторых случаях привели к молниеносного гепатита, печеночной недостаточности и смерти. Были случаи у пациентов, которые HBsAg положительные, а также у больных с серологическими признаками разрешенной HBV-инфекции (например, HBsAg отрицательный и анти-HBc положительным). HBV реактивация также сообщались у пациентов, получающих определенные иммунодепрессанты или химиотерапевтических средства; риск реактивации ВГВ, связанные с лечением с ВГС прямого действия противовирусных препаратов могут быть увеличены у этих пациентов.

В реактивация характеризуются как резкое увеличение репликации HBV, проявляющимся как быстрое увеличение сывороточного уровня ДНК HBV. У пациентов с разрешенной HBV-инфекции, повторное появление HBsAg может произойти. Возобновление репликации HBV может сопровождаться гепатитом, то есть повышение уровней аминотрансферазы и, в тяжелых случаях, повышение уровней билирубина, печеночная недостаточность, и смерть может произойти. Испытание всех больных для доказательства текущего или предшествующего уровня HBV-инфекции путем измерения HBsAg и анти-HBc, перед началом лечения ВГС с SOVALDI. У пациентов с серологическими признаками инфекции В, следить за клинические и лабораторные признаки гепатита вспышки или

HBV реактивация во время лечения ВГС с SOVALDI и во время последующей обработки последующих мер. Инициировать надлежащее управление пациента для HBV-инфекции по клиническим показаниям.

5.2 Серьезного Симптом брадикардии когда больные с амиодарона

Постмаркетинговые случаи симптоматической брадикардии и случаев, требующих вмешательство водителя ритма были зарегистрированы при амиодарон больных с sofosbuvir-, содержащей схему. Роковая остановка сердца сообщалось в амиодарон пациентов с которого больных с софосбувир-содержащий режим (HARVONI [ledipasvir / софосбувир]). Брадикардия в целом произошла в течение нескольких часов до нескольких дней, но случаи наблюдались до 2-х недель после начала лечения ВГС. Пациенты также принимать бета-блокаторы, или те, с основными сердечными сопутствующими заболеваниями и / или прогрессирующим заболеванием печени могут быть подвержены повышенным риском симптоматической брадикардии с одновременным введением амиодарона. Брадикардия как правило, решена после прекращения лечения ВГС. Механизм этого эффекта неизвестен.

Одновременный амиодарона с SOVALDI не рекомендуется. Для пациентов, принимающих амиодарон, у которых нет другой альтернативы, жизнеспособные варианты лечения и которые будут SOVALDI больных:

- Адвокат пациентов о риске серьезных симптоматической брадикардии
- Сердечный мониторинг в обстановке в стационаре в течение первых 48 часов после совместного введения рекомендуются, после чего амбулаторного или самоконтроля сердечного ритма должен происходить на ежедневной основе, по крайней мере в течение первых 2 недель лечения.

Пациенты, которые принимают SOVALDI, которые должны начать амиодарон терапии из-за отсутствия другой альтернативы, жизнеспособные варианты лечения должны пройти подобный мониторинг сердца, как описано выше.

Из-за длительный период полувыведения амиодарона, в пациентах прекращение амиодарона непосредственно перед началом SOVALDI также должен пройти подобный мониторинг сердца, как описан выше. Пациенты, которые развивают признаки или симптомы брадикардии следует немедленно обратиться за медицинской оценки. Симптомы могут включать в ближнем обморок или обморок, головокружение или головокружение, недомогание, слабость, чрезмерную усталость, одышку, боли в груди, спутанность сознание или проблемы с памятью [*Побочных реакций (6.2), Наркотиков взаимодействий (7.1)*].

5.3 Риск Снижение терапевтического эффекта за счет использования с P-GP индукторов

Препараты, которые являются P-GP индукторов в кишечнике (например, рифампицин, зверобой) может значительно уменьшить софосбувир концентрации в плазме и может привести к снижению терапевтического эффекта SOVALDI. Использование рифампицина и зверобоя с SOVALDI не рекомендуется [*см наркотиков взаимодействий (7.1)*].

5.4 Риски, связанная с комбинированным лечением

Поскольку SOVALDI используется в комбинации с другими противовирусными препаратами для лечения HCV-инфекции, обратитесь к предписывающей информации для этих лекарственных средств, используемых в комбинации с SOVALDI в. Предупреждения и меры предосторожности, связанные с этими препаратами также к их применению в SOVALDI комбинированной терапии.

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие серьезные побочные реакции описаны ниже и в других местах в маркировке:

- Серьезная симптоматическая брадикардия Когда больные с амиодаронами [*см и предупреждения (5.2)*].

6.1 Клинические испытания опыт

Потому что клинические испытания проводятся в разных условиях, неблагоприятные реакции тарифы в клинических испытаниях препарата нельзя напрямую сравнивать с ставок в клинических испытаниях другого наркотиков и могут не отражать ставки, на практике. Когда SOVALDI вводят с рибавирином или пегинтерфероном альфа / рибавирин, обратитесь к соответствующей предписывающей информации для описания побочных реакций, связанных с их использованием.

Побочные реакции у взрослых пациентов

Оценка безопасности SOVALDI была основана на объединенной фазе 3 клинических данные испытаний (как контролируемый и неконтролируемый) в том числе:

- 650 испытуемых, которые получили SOVALDI + рибавирин (рибавирин) комбинированную терапию в течение 12 недель,
- 98 субъектов, которые получили SOVALDI + рибавирин комбинированной терапии в течение 16 недель,
- 250 испытуемых, которые получили SOVALDI + рибавирин комбинированной терапии в течение 24 недель,
- 327 испытуемых, которые получили SOVALDI + Peginterferon (Peg-IFN) альфа + рибавирином комбинированной терапии в течение 12 недель,
- 243 субъектов, получавших пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 24 недель, и
- 71 субъектов, которые получали плацебо (ПБО) в течение 12 недель [*см Клинические исследования (14)*].

Доля субъектов, которые постоянно прекративших лечение вследствие побочных эффектов была 4% для субъектов, получавших плацебо, 1% для пациентов, получающих SOVALDI + рибавирин в течение 12 недель, менее чем 1% субъектов, получающих SOVALDI + рибавирин в течение 24 недель, 11% субъектов прием пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 24 недель и 2% для субъектов, получающих SOVALDI + пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 12 недель. Побочные эффекты, наблюдаемые, по крайней мере 15% пациентов в фазе 3 клинических испытаний, описанных выше, представлены в таблице 4. бок о бок отображается табулирование для упрощения представления; прямое сравнение по испытаниям не должно быть сделано из-за различные конструкции испытаний.

Наиболее частыми побочными эффектами (по крайней мере, 20%) для SOVALDI + комбинированной терапии рибавирином были усталость и головная боль. Наиболее частыми побочными эффектами (по крайней мере, 20%) для SOVALDI + пегинтерферон альфа + рибавирин комбинированной терапии были усталость, головная боль, тошнота, бессонница и анемия.

Таблица 4

Неблагоприятные события (все сорта и без учета причинности) Reported в $\geq 15\%$ пациентов с HCV в любом обращении Arm

	Интерферон свободной Регимен			Интерферон-Containing Схемы	
	ПБ 12 недель	SOVALDI + рибавирин а 12 недель	SOVALDI + рибавирин а 24 недели	Рег-IFN-альфа + рибавирин б 24 недели	SOVALDI + ПЕГ-ИФН-альфа + рибавирин 12 недель
	N = 71	N = 650	N = 250	N = 243	N = 327
Усталость	24%	38%	30%	55%	59%
Головная боль	20%	24%	30%	44%	36%
Тошнота	18%	22%	13%	29%	34%
Бессонница	4%	15%	16%	29%	25%
Зуд	8%	11%	27%	17%	17%
малокровие	0%	10%	6%	12%	21%
Астения	3%	6%	21%	3%	5%
высыпание	8%	8%	9%	18%	18%
Снижение аппетита	10%	6%	6%	18%	18%
Озноб	1%	2%	2%	18%	17%
Грипп Как болезнь	3%	3%	6%	18%	16%
лихорадочное состояние	0%	4%	4%	14%	18%
понос	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 веса на основе рибавирина (1000 мг в день, если вес <75 кг или 1200 мг в день, если вес ≥ 75 кг).

б. Пациенты получали 800 мг рибавирина в день независимо от веса.

За исключением анемии и нейтропении, большинство событий, представленных в таблице 4, произошло в серьезности 1 класса в SOVALDI-содержащих препаратов.

Менее распространенные побочные реакции в клинических испытаниях (менее 1%): Следующие побочных реакциях произошло в менее чем 1% пациентов, получающих SOVALDI в комбинированном режиме в любом одном испытании. Эти события были включены из-за их серьезности или оценки потенциальных причинно-следственной связи.

Гематологические эффекты: панцитопения (в частности, у пациентов, получающих сопутствующую пегилированного интерферона).

Психические расстройства: серьезный депрессии (особенно у пациентов с уже существующей историей психического заболевания), в том числе суицидальных наклонностей и самоубийства.

Лабораторные Аномалии:

Изменения в выбранных параметрах гематологических описаны в таблице 5. Бок о бок отображается табулирование для упрощения представления; прямое сравнение по испытаниям не должно быть сделано из-за различий конструкции испытаний.

Таблица 5 Процент субъектов Отчетности выбранного гематологические показатели

Гематологические параметры	Interf Эрон свободной Re gimens			Интерферон-со N Taining Схемы	
	ПБ 12 недель	SOVALDI + рибавирин 12 недель	SOVALDI + рибавирин 24 недели	Peg-IFN + рибавирин 24 недели	SOVALDI + ПЕГ-ИФН + рибавирин 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 ($\times 10^9 / \text{Л}$) ≥ 0.5					
- <0,75	1%	<1%	0	12%	15%
<0,5	0	<1%	0	2%	5%
Тромбоциты ($\times 10^9 / \text{Л}$)					
≥ 25 - <50	3%	<1%	1%	7%	<1%
<25	0	0	0	0	0

а. Пациенты получали веса на основе рибавирина (1000 мг в день, если вес <75 кг или 1200 мг в день, если вес ≥ 75 кг).

б. Пациенты получали 800 мг рибавирина в день независимо от веса.

билирубин Возвышенность

Общая высота билирубина более чем 2.5xULN наблюдалось ни в одном из субъектов в SOVALDI + пегинтерферон альфа + рибавирин 12 недель, и в группе 1%, 3% и 3% субъектов в пегинтерфероном альфа + рибавирин 24 недели, SOVALDI + рибавирин 12 недель и SOVALDI + рибавирин 24 недели групп, соответственно. Уровни билирубина достигла своего пика в течение первых 1 до 2 недель лечения, а затем уменьшается и возвращается к исходному уровню пост-обработки Неделя 4. Эти билирубина возвышений не были связаны с трансаминаз.

Креатинкиназа Высота

Креатинкиназы оценивали при делении и нейтринных испытаниях. Изолированная, бессимптомна высота креатинкиназы больше или равна 10xULN наблюдалась в менее чем 1%, 1% и 2% субъектах в пегинтерфероне альфа + рибавирин 24 недели, SOVALDI + пегинтерферон альфа + рибавирин 12 недель и SOVALDI + рибавирин 12 недель группы, соответственно.

липаза Возвышенности

Изолированные, бессимптомно высокая липаза больше, чем 3xULN наблюдалась в менее чем 1%, 2%, 2% и 2% субъектов в SOVALDI + пэгинтерферон альфа + рибавирин 12 недель, SOVALDI + рибавирин 12 недель, SOVALDI + рибавирин 24 недели и пегинтерферон альфа + рибавирин 24 недели группы, соответственно.

У пациентов с ВИЧ / ВГС-1 коинфекцией

SOVALDI используется в комбинации с рибавирином была оценена в 223 HCV / ВИЧ-1 коинфицированных субъектов [см *Клинические исследования (14,4)*]. Профиль безопасности в HCV / HIV-1 коинфицированных субъектах был аналогичен теми, которая наблюдается в HCV моно-инфицированных субъектах. Повышенный общий билирубин субъектов, получающие атазанавир как часть антиретровирусной терапии (класс 3 или 4) наблюдались в 30/32 (94%). Ни один из пациентов не имел сопутствующее повышение трансаминаз. Среди субъектов, не принимающих атазанавиринов, класс 3 или 4 повышенных общий билирубин наблюдался у 2 (1,5%) субъектов, аналогичных скорости, наблюдаемых с ВГС моно-инфицированными пациентами, получающих SOVALDI + рибавирин в фазе 3 испытаний.

Побочные реакции в педиатрии темы 12 лет и старше

Оценка безопасности SOVALDI в педиатрических предметах 12 лет и старше основана на данные из 50 субъектов, которые лечились с SOVALDI и рибавирином в течение 12 недель (генотипы 2 предмета) или 24 недель (генотип 3 предмета) в фазе 2, открытом - клиническое исследование. Побочные реакции, наблюдаемые согласовывались с теми, которые наблюдаются в клинических исследованиях SOVALDI плюс рибавирином у взрослых [см *Клинические исследования 14,5*].

6.2 Опыт Postmarketing

Следующие побочные реакции были выявлены в ходе использования поста утверждения SOVALDI. Поскольку постмаркетинговые реакции добровольно поступают от населения неопределенного размера, не всегда можно достоверно оценить их частоты или установить причинно-следственной связи с воздействием наркотиков.

Сердечные заболевания

Серьезная симптоматическая брадикардия была зарегистрирована у пациентов, принимавших амиодарон, которые начинают лечение с софосбувиром-содержащих препаратами [см и *предупреждения (5.2), наркотиков взаимодействия (7.1)*].

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

7.1 Потенциально значительное Лекарственное взаимодействие

Софосбувир является субстратом переносчика лекарственного P-GP и белок устойчивости рака молочной железы (BCRP) в то время преобладающего циркулирующего метаболита GS-331007 не является. Препараты, которые являются P-GP индукторов в кишечнике (например, рифампицин или зверобой) может уменьшить софосбувир концентрацию в плазме, что приводит к снижению терапевтического эффекта SOVALDI, и, следовательно, использование с SOVALDI не рекомендуется [см и *предупреждения (5.3)*].

Информация о потенциальных лекарственных взаимодействиях с SOVALDI суммированы в таблице 6. Таблица не все включено [*И предупреждения (5.2, 5.3) и клинической фармакологии (12.3)*].

Таблица 6 Потенциально значительное Лекарственное взаимодействие: Изменение в дозировке или режиме может быть рекомендовано на основе взаимодействия наркотиков исследований или Predicted Interaction Na

Сопутствующие наркотики Класс: Название препарата	Влияние на концентрации	Клинический комментарий
Антиаритмические: амиодарон	Влияние на амиодарон и софосбувир концентрации неизвестных	Одновременный амиодарона с sofosbuvir-, содержащей режим может привести к серьезным симптоматической брадикардии. Механизм этого эффекта неизвестен. Одновременный амиодарона с SOVALDI не рекомендуется; если требуется совместное введение, кардиоконтроля рекомендуется [см и предупреждения (5.2), побочных реакций (6.2)].
Противосудорожные: Карбамазепин фенитоин фенобарбитал окскарбазепин	↓ софосбувир ↓ GS-331007	Сочетанное введение SOVALDI с карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или окскарбазепина, как ожидается, чтобы уменьшить концентрацию софосбувир, что приводит к снижению терапевтического эффекта SOVALDI. Coadministration не рекомендуется.
Antimycobacterials: Рифабутин рифампицин рифапентин	↓ софосбувир ↓ GS-331007	Сочетанное введение SOVALDI с рифабутином или рифапентином ожидается снижение концентрации софосбувир, что приводит к снижению терапевтического эффекта SOVALDI. Coadministration не рекомендуется. Сочетанное введение SOVALDI с рифампицином, кишечным P-Gp индуктор, не рекомендуются [см и предупреждения (5.3)].
Травяные добавки: Зверобой (Зверобой продырявленный)	↓ софосбувир ↓ GS-331007	Одновременный из SOVALDI с зверобоя, кишечная P-GP индуктора, не рекомендуется [см и предупреждения (5.3)].
ВИЧ Ингибиторы протеазы: типранавира / ритонавира	↓ софосбувир ↓ GS-331007	Сочетанное введение SOVALDI с Типранавир / ритонавир, как ожидается, чтобы уменьшить концентрацию софосбувир, что приводит к снижению терапевтического эффекта SOVALDI. Coadministration не рекомендуется.

а. Эта таблица не является всеобъемлющей.

б. ↓ = убывать.

7.2 Лекарство без клинический значимого взаимодействия с SOVALDI

В дополнении к препаратам, включенным в таблице 6, взаимодействие между SOVALDI и следующими препаратами оценивали в клинических испытаниях и никакой регуляции дозы не требуется для любого лекарственного средства [*См клинической фармакологии (12.3)*]: циклоспорин, дарунавир / ритонавир, эфавиренц, эмтрицитабин, метадон, пероральные контрацептивы, ралтегавира, рилпивирин, такролимус или дизопроксилфумарат тенофовира.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОНКРЕТНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

8,1 Беременность

Краткое описание рисков

Если SOVALDI вводят с рибавирином или пегинтерфероном альфа и рибавирином, то комбинированный режим противопоказан беременным женщинам и мужчинам, партнеры которых женщина беременна. Обратитесь к рибавирину и / или пегинтерферон альфа предписывающей информации для получения дополнительной информации о ribavirin- и пегинтерферон альфа-ассоциированных рисках использования во время беременности.

Нет достаточных человеческих данные не доступны, чтобы установить, представляет ли или нет SOVALDI риск для исхода беременности. В исследованиях репродукции животных, никаких признаков неблагоприятных исходов развития не наблюдались с софосбувирами при экспозиции больше, чем у людей в рекомендуемой дозе для человека (RHD) [см данных]. Во время органогенеза у крыс и кроликов, системное воздействие (AUC) к преобладающему циркулирующему метаболиту софосбувира (GS-331007) было ≥ 5 (крысы) и 12 (кроликов) раз воздействия в организме человека на RHD. В крысе предварительного / исследование постнатального развития, материнское системное воздействие (AUC) для GS-331007 было ≥ 6 раз воздействия в организме человека на RHD.

Фоновый риск серьезных врожденных дефектов и выкидыш для указанного населения неизвестны. В общей численности населения США, по оценкам, фон риск серьезных врожденных дефектов и выкидыш в клинически беременностях составляет 2-4% и 15-20%, соответственно.

Данные

Данные для животных

Софосбувир вводили перорально беременным крысам (до 500 мг / кг / день) и кроликов (до 300 мг / кг / день) на дней гестации от 6 до 18 и от 6 до 19, соответственно, а также для крыс (оральные дозы до до 500 мг / кг / день) на гестационный день 6 к лактации / послеродового день наблюдались 20. значительного влияния на развитие эмбриона и плода (крыс и кроликов) или пре / постнатальный (крыс) развития на самых высоких испытанных дозах. Системные воздействия (AUC) к преобладающему циркулирующего метаболита софосбувир (GS-331007) были ≥ 5 (крысы) и 12 (кролики) раз воздействия в организме человека на RHD, с увеличением экспозиции во время беременности приблизительно от 5 до 10 (крысы) и от 12 до 28 (кроликов) раз воздействия в организме человека на RHD.

8,2 лактация

Краткое описание рисков

Не известно, присутствует ли в грудном молоке софосбувир или его метаболиты, влияет на выработку молока человека или оказывает влияние на грудном вскармливании. Преобладающий циркулирующий метаболит софосбувира (GS-331007) был основной компонент наблюдается в молоке лактирующих крыс, без влияния на кормящих щенках [см данных].

В области развития и здравоохранения преимущества грудного вскармливания следует рассматривать наряду с клинической потребности матери для SOVALDI и любых потенциальных побочных эффектов на грудном вскармливании ребенка от SOVALDI или от базового материнского состояния.

Если SOVALDI вводят с рибавирином, информация о кормящей матери для рибавирина также относится к этой комбинации препаратов. Обратитесь к рибавирину предписывающей информации для получения дополнительной информации об использовании в период лактации.

Данные

Данные для животных

Не наблюдалось никаких эффектов софосбувир на развитие роста и послеродового в домах мышат на самой высокой испытанной у крыс дозы. Материнское системное воздействие (АУК) к преимущественному циркулирующему метаболиту софосбувира (GS-331007) было примерно в 12 раз экспозиции в организме человека на RHD, с воздействием приблизительно 2% этой материнского воздействие наблюдается у кормящих детенышей на день лактации 10. В лактации исследование, софосбувир метаболитов (в основном GS-331007) были из организма в молоке крыс лактирующих после введения однократной пероральной дозы софосбувир (20 мг / кг) на лактационного 2-й день, с концентрацией молока приблизительно 10%, что материнских концентрации в плазме крови наблюдается 1 час после введения дозы.

8.3 Женщины и Самцы репродуктивного потенциала

Если SOVALDI вводит с рибавирином или пегинтерфероном и рибавирином, информация для рибавирина и пегинтерферона в отношении тестирования на беременность, контрацепцию и бесплодие также относится к этим комбинированным схемам. Обратитесь к рибавирину и / или информации пегинтерферона назначения для получения дополнительной информации.

8.4 Детская использования

Безопасности, фармакокинетики и эффективность SOVALDI в педиатрических больных были созданы 12 лет и старше или весом не менее 35 кг с генотипами 2 и 3 инфекции. SOVALDI оценивали в открытом метки клинических испытаний (Study 1112), в которую входили 50 субъектов (13 генотипов 2; 37 генотип 3) 12 лет и старше. Безопасность, фармакокинетика, и эффективность были сопоставимы с наблюдаемым у взрослых [см *Дозировка и администрации (2.3), побочные реакции (6.1), клиническая фармакология (12.3) и клинические исследования (14.5)*].

Безопасность и эффективность SOVALDI в педиатрических больных 12 лет и старше или весом не менее 35 кг с компенсированным циррозом поддерживается сравнимой софосбувир и GS-331007 облучения между: 1) у взрослых и подростков без цирроза и 2) взрослых без цирроза и взрослых с компенсированным циррозом. Таким образом, сходная эффективность можно было бы ожидать для пациентов подросткового возраста с компенсированным циррозом печени, как взрослых с компенсированным циррозом.

Безопасность и эффективность SOVALDI не были установлены в педиатрических больных менее 12 лет и массой тела менее 35 кг с генотипом 2 или 3. безопасность и эффективность SOVALDI не были установлены в педиатрических пациентов с генотипом HCV 1 или 4.

8.5 Использование гериатрической

SOVALDI вводили 90 предметов в возрасте 65 лет и старше. Частота ответа Наблюдаемые для субъектов старше 65 лет были похожи на более молодых субъектов по группам лечения. Корректировка не дозировка SOVALDI не является оправданным в гериатрических пациентах [*см клинической фармакологии (12.3)*].

8.6 Почечная обесценение

Корректировка не дозировка SOVALDI не требуется для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. Безопасность и эффективность SOVALDI не были установлены у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 30 мл / мин / 1,73 м²) или ХПН, нуждающихся в гемодиализе. Нет дозировка рекомендация не может быть предоставлена для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или ТПН [*см Дозировка и администрации (2.6) и клинической фармакологии (12.3)*]. Обратитесь также к рибавирин и пегинтерферон альфа предписывающих информация для пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл / мин.

8.7 Печеночного обесценение

Корректировка не дозировка SOVALDI не требуется для пациентов с мягкой, умеренной или тяжелой печеночной нарушениями (ребенок-Пью класса А, В или С) [*см клинической фармакологии (12.3)*]. Безопасность и эффективность SOVALDI не были установлены у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. См пегинтерферон альфа предписывающей информации для противопоказания в печеночной декомпенсации.

8.8 Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой В ожидании трансплантации печени

SOVALDI был изучен в HCV-инфицированных взрослых пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой до прохождения трансплантации печени в открытых метки клинических испытаний оценки безопасности и эффективности SOVALDI и рибавирина вводят перед трансплантацией, чтобы предотвратить постпересадки заражение HCV. Первичная конечная точка исследования была после трансплантации вирусологического ответа (pTVR) определяются как РНК ВГС менее чем нижний предел количественного определения (LLOQ) через 12 недель после трансплантации. HCV-инфицированные субъекты, независимо от генотипа, с гепатоцеллюлярной карциномой (HCC), отвечающие критерии MILAN (определяемые как наличие опухоли 5 см или меньше в диаметре у больных с одиночным гепатом и не более трех опухолевых узелков, каждые 3 см или меньше в диаметре у больных с множественными опухолями и без каких-либо внепеченочных проявлений рака или признаков сосудистой инвазии опухоли) получали 400 мг SOVALDI и вес на основе 1000-1200 мг рибавирина в день в течение 24-48 недель или до момента трансплантации печени, в зависимости от того произошло первое. Промежуточный анализ был проведен на 61 испытуемых, получавших SOVALDI и рибавирин; 45 субъектов имели генотип HCV 1; 44 субъектов имели базовый CPT балл меньше 7 и все субъекты имели базовый нескорректированный MELD счет до 14. Из этих 61 субъектов, 41 предметов были проведены трансплантация печени следующим до 48 недель лечения с SOVALDI и рибавирином; 37 имел РНК ВГС менее LLOQ в момент трансплантации. Из 37 субъектов, пост-трансплантат вирусологического ответа (pTVR) ставка составляет 64% (23/36) в 36 оцениваемых предметах, которые достигли 12-недельного момент времени после трансплантации. Профиль безопасности SOVALDI и рибавирином в HCV-инфицированных субъектов до трансплантации печени была сопоставима с наблюдаемой у пациентов, получавших SOVALDI и рибавирина в фазе 3 клинических испытаний.

8.9 после трансплантации печени Пациентов

Безопасность и эффективность SOVALDI не были установлены у пациентов после трансплантации печени после.

8.10 Пациенты с инфекцией Генотип 5 или 6 HCV

Имеющиеся данные по предметам с генотипом 5 или 6 ВГС-инфекциями являются недостаточными для рекомендаций дозирования.

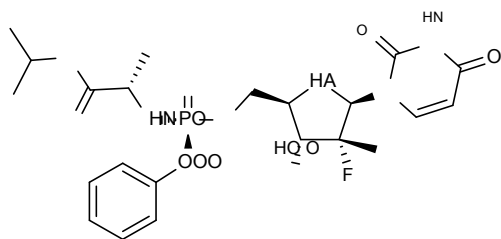
10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Высокая доза документально софосбувир была разовая доза софосбувир 1200 мг (три раза Рекомендуемая доза) вводят 59 здоровых субъектов. В этом испытании, не были никаких нежелательных эффектов, наблюдаемых при этом уровне дозы, а побочные эффекты были аналогичны по частоте и тяжести с таковыми в группе плацебо и софосбувир 400 мг групп лечения. Эффекты более высоких доз не известны. Нет специфического антидота не доступен для передозировки SOVALDI. В случае передозировки пациент должен контролироваться на предмет признаков токсичности. Лечение передозировки SOVALDI состоит из общих вспомогательных мер, включая мониторинг жизненно важных признаков, а также наблюдение за клиническим состоянием пациента. Гемодиализа сессия 4-часовой удалены 18% от введенной дозы.

11 ОПИСАНИЕ

SOVALDI (софосбувир) представляет собой аналог нуклеотида HCV, ингибитор полимеразы NS5B. Название ИЮПАК для

софосбувир является (S)-Изопропиловый 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил) метокси)-(фенокси)phosphorylamino)пропаноат. Он имеет молекулярную формулу C₂₂H₂₉FN₃O₉P и молекулярный вес 529.45. Он имеет следующую структурную формулу:



Софосбувир белого до желтовато-белого кристаллического твердого вещества с растворимостью ≥ 2 мг / мл по всему диапазону pH 2-7.7 при температуре 37 ° C и слабо растворим в воде.

SOVALDI таблетки для перорального введения. Каждая таблетка содержит 400 мг софосбувира. Таблетки включают в себя следующие неактивные ингредиенты: коллоидный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, стеарат магния, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и. Таблетки с пленочным покрытием из материала покрытия, содержащего следующие неактивные ингредиенты: полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, диоксид титана и желтого оксида железа.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Софосбувир является прямым действием, противовирусным средством против вируса гепатита С [см *Microbiology* (12.4)].

12.2 Фармакодинамика

Сердечная электрофизиологии

Эффект софосбувир 400 и 1200 мг (три раза Рекомендуемая доза) на интервале QTc была оценена в рандомизированном, одной дозой плацебо-контролируемое и active- (моксифлоксацина 400 мг) четыре периода кроссовера тщательное QT испытание в 59 здоровых субъектов. При дозе в три раза выше максимальной рекомендованной дозировки, SOVALDI не продлевает QTc на любой клинически значимой степени.

12,3 Фармакокинетика

абсорбция

Фармакокинетические свойства софосбувира и преобладающий циркулирующий метаболит GS-331007 был оценен у здоровых взрослых субъектов, и у пациентов с хроническим гепатитом С, после перорального введения SOVALDI, софосбувир были поглощены с пиковой концентрацией в плазме наблюдается при ~ 0,5-2 часа после -доза, независимо от уровня дозы. Пик концентрации в плазме крови GS-331007 наблюдалось от 2 до 4 часов после введения дозы. На основании анализа фармакокинетики населения в субъектах с генотипом 1 до 6 ВГС-инфекции, которые были больных рибавирин (с или без пегилированного интерферона), среднего геометрического устойчивого состояния AUC_{0-24} было 969 $нг \cdot ч / мл$ для софосбувира (N = 838), и 6790 $нг \cdot ч / мл$ для GS-331007 (N =) тысячи шестьсот девяносто пять. По сравнению со здоровыми испытуемыми, управляемых софосбувирами в одиночку (N = 272), то софосбувир AUC_{0-24} была на 60% выше; и GS-331007 AUC_{0-24} было на 39% ниже, соответственно, в HCV-инфицированных субъектов. Софосбувир и GS-331007 ППК близки доза пропорциональной в диапазоне доз от 200 мг до 1200 мг.

Влияние пищевых продуктов

По сравнению с поста условий, введение одной дозы SOVALDI со стандартизированным с высоким содержанием жира еды не оказывает существенного влияния на софосбувир C Максимум Или ППК 0-инф. Воздействие GS-331007 не было изменено в присутствии высокого содержания жира еды. Поэтому SOVALDI можно вводить без учета продуктов питания.

распределение

Софосбувир составляет приблизительно 61-65% связаны с белками плазмы человека и связывания не зависит от концентрации лекарственного средства в диапазоне от 1 $мкг / мл$ до 20 $мкг / мл$. Белок связывание GS-331007 был минимальным в плазме крови человека. После однократного 400 мг дозы [¹⁴ C] -sofosbuvir у здоровых субъектов, кровь соотношение в плазме крови ¹⁴ C-Радиоактивность была приблизительно 0,7.

метаболизм

Софосбувир интенсивно метаболизируется в печени с образованием фармакологически активный аналог нуклеозида трифосфат GS-461203. Метаболический путь активации включает в себя последовательное гидролиз карбоксильной эфира, катализируемой человеческого катепсина А (Cata) или карбоксилэстеразы 1 (CES1) и фосфорамидатную расщепления гистидина триады нуклеотид-связывающего белка 1 (HINT1) с последующим фосфорилированием по пиримидина нуклеотидной пути биосинтеза. Результаты дефосфорилирования приводит к образованию нуклеозидов метаболита GS-331007, которые не могут быть эффективно *gephosphorylated* и испытывает недостатка активности анти-HCV *в пробирке*.

После однократного 400 мг перорально в дозе [¹⁴ C] -sofosbuvir, софосбувир и GS-331007 приходилось примерно 4% и более 90% материала, связанного лекарственного средства (сумма молекулярного веса с поправкой на АУК софосбувир и его метаболитов) системного воздействия, соответственно.

устранение

После одной 400 мг перорально дозу [¹⁴ C] -sofosbuvir, среднее общее извлечение дозы было больше, чем 92%, состоящий из приблизительно 80%, 14%, и 2,5% восстанавливается в моче, кале и выдыхаемом воздухе, соответственно. Большая часть дозы софосбувира извлеченной в моче была GS-331007 (78%), тогда как 3,5%, как было восстановлен софосбувир. Эти данные указывают на то, что почечный клиренс является основным устранение путь для GS-331007. Срединный терминал полураспад софосбувира и GS-331007 были 0,4 и 27 часов, соответственно.

Конкретные группы населения

раса

Анализ фармакокинетики населения в HCV-инфицированных субъектов показали, что гонка не имели клинически значимого эффекта на экспозиции софосбувир и GS-331007.

Пол

Клинически значимых различий фармакокинетических не наблюдалось между мужчинами и женщинами для софосбувир и GS-331007.

У детей больных

Фармакокинетика софосбувир и GS-331007 определяли в 50 педиатрических предметов 12 лет и старше, инфицированных HCV генотипа 2 или 3, получая ежедневную дозу SOVALDI (400 мг софосбувир). Фармакокинетические свойства софосбувира и GS-331007 в педиатрических предметах 12 лет и старше, приведены в таблице 7. Воздействия в педиатрических пациентах были аналогичны тем, которые наблюдаются у взрослых.

Таблица 7

Фармакокинетические свойства SOVALDI в HCV-инфицированных педиатрических субъектов 12 лет и старше^а

Среднее геометрическое	софосбувир ^б	GS-331007 ^б
ППК _{тау} (нг • ч / мл)	1060	7570
C _{Максимум} (нг / мл)	472	572

а. Население ПК производные параметры

б. Софосбувир N = 28; GS-331007 N = 50

Фармакокинетика софосбувир не были установлены в педиатрических субъектов менее 12 лет [*Использование в конкретных группах населения (8.4)*].

Гериатрические больных

Население Фармакокинетические анализ в HCV-инфицированных субъектов показало, что в возрасте (от 19 до 75 лет) анализируемого, возраст не имеют клинически значимого эффекта на воздействии софосбувир и GS-331007 [*Использование в конкретных группах населения (8.5)*].

У больных с почечной обесценение

Изучена фармакокинетика софосбувиров в HCV отрицательных пациентов с легким (СКФ от 50 до менее чем 80 мл / мин / 1,73²), умеренный (СКФ от 30 до менее чем 50 мл / мин / 1,73²), тяжелая почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл / мин / 1,73²) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности (ESRD), требующих гемодиализ после однократного 400 мг дозы софосбувир. Относительно пациентов с нормальной функцией почек (СКФ более 80 мл / мин / 1,73²), софосбувир AUC_{0-инф}

составил 61%, 107% и 171% выше в легкой, средней и тяжелой почечной недостаточности, в то время как GS-331007 AUC_{0-инф} составил 55%, 88% и 451% выше, соответственно. У пациентов с ТПНА, по отношению к предметам с нормальной функцией почек, софосбувиром и GS-331007 AUC_{0-инф} составил 28% и 1280% выше, когда софосбувир вводили за 1 час до гемодиализа по сравнению с 60% и 2070% выше, когда софосбувир вводили через 1 час после гемодиализа, соответственно. Гемодиализа сессия 4 часов удалена примерно 18% от введенной дозы. Нет регулировки дозы не требуется для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. Безопасность и эффективность SOVALDI не были установлены у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или ТПН. Нет дозировка рекомендация не может быть предоставлена для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или ТПН [*см Дозировка и администрации (2.6) и использование конкретных групп населения (8.6)*].

У больных с печеночной обесценение

Фармакокинетика софосбувир были изучены следующие 7-дневную дозировку 400 мг софосбувир в HCV-инфицированных пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (ребенок-Пью класса В и С). По отношению к предметам с нормальной функцией печени, тем софосбувиром AUC₀₋₂₄ были 126% и 143% выше, при умеренной и тяжелой печеночной, в то время как GS-331007 AUC₀₋₂₄ были на 18% и 9% выше, соответственно. Анализ фармакокинетики населения в HCV-инфицированных субъектов показало, что цирроза не имели клинически значимых воздействие на экспозиции софосбувир и GS-331007. Корректировка не дозировка SOVALDI не рекомендуется для пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной обесценения [*Использование в конкретных группах населения (8.7)*].

Оценка лекарственных взаимодействий

Софосбувир является субстратом переносчика лекарственного P-GP и белка устойчивости рака молочной железы (BCRP), тогда как GS-331007 нет. Препараты, которые являются P-GP индукторов в кишечнике (например, рифампицин или зверобой) может уменьшить софосбувир концентрацию в плазме, что приводит к снижению терапевтического эффекта SOVALDI, и, следовательно, использование с SOVALDI не рекомендуется [см и предупреждения (5.3) и Наркотики взаимодействия (7,1)].

Сочетанное введение SOVALDI с препаратами, которые ингибируют P-GP и / или BCRP может увеличить софосбувир концентрацию в плазме без увеличения GS-331007 концентрации в плазме крови; соответственно, может быть SOVALDI больных с P-GP и / или ингибиторами BCRP. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами P-GP и BCRP и, таким образом, не ожидается увеличение воздействия лекарственных препаратов, которые являются субстратами этих транспортеров. Внутриклеточный метаболический активация путь из софосбувир опосредуется как правил, с низким сродством и высокой емкостью гидролазой и фосфорилированием путями нуклеотидов, которые вряд ли будет затронуто сопутствующими препаратами.

Влияние препаратов на совместно вводимых экспозиции софосбувира и GS-331007 представлены в таблице 8. Воздействие на софосбувир воздействия лекарственных средств совместно вводимых приведены в таблице 9 [см наркотики взаимодействия (7.2)].

Таблица 8 Наркотики взаимодействия: изменения в Фармакокинетические параметров для софосбувир и преобладающего циркулирующий метаболит GS-331007 в Пре е сть в ОЗЛ служил Drug а

Со- вводить лекарственный	Доза больных Лекарства (мг)	Софосбувир Доза (мг)	N	Среднее отношение (90% ДИ) от софосбувир и Gs-331007 PK с / без больных Drug			
				Нет Эффект = 1,00 С Максимум			
						ППК	С мин
Циклоспорин 600	Однократная доза 400 одного дозировать		19	софосбувир	2,54 (1.87, 3.45)	4,53 (3.26, 6.30)	Не Доступно
				GS-331007	0,60 (0.53, 0.69)	1,04 (0.90, 1.20)	Не Доступно
Дарунавир (бустер ритонавир)	800/100 раз ежедневно	400 одного дозировать	18	софосбувир	1,45 (1.10, 1.92)	1,34 (1.12, 1.59)	Не Доступно
				GS-331007	0,97 (0.90, 1.05)	1,24 (1.18, 1.30)	Не Доступно
Эфавиренс	600 раз в день	400 одного дозировать	16	софосбувир	0,81 (0.60, 1.10)	0,94 (0.76, 1.16)	Не Доступно
Эмтрицитабин с Тенофовир дизопротилфумарат	200 раз в день			GS-331007	0,77 (0.70, 0.84)	0,84 (0.76, 0.92)	Не Доступно
Метадон от 30 до 130 раз ежедневно	130 раз ежедневно	400 раз ежедневно	14	софосбувир	0,95 € (0.68, 1.33)	1,30 € (1.00, 1.69)	Не Доступно
				GS-331007	0,73 € (0.65, 0.83)	1,04 € (0.89, 1.22)	Не Доступно

Со- вводить лекарственный	Доза больных Лекарства (мг)	Софосбувир Доза (мг)	N	Среднее отношение (90% ДИ) от софосбувир и Gs-331007 PK с / без больных Drug			
				Нет Эффект = 1,00 C Максимум			
						ППК	C мин
Rilpivirine	25 раз в сутки	400 одного дозировать	17	софосбувир	1,21 (0,90, 1,62)	1,09 (0,94, 1,27)	Не Доступно
				GS-331007	1,06 (0,99, 1,14)	1,01 (0,97, 1,04)	Не Доступно
Циклоспорин	5 разовая доза	400 одного дозировать	16	софосбувир	0,97 (0,65, 1,43)	1,13 (0,81, 1,57)	Не Доступно
				GS-331007	0,97 (0,83, 1,14)	1,00 (0,87, 1,13)	Не Доступно

NA = не имеется / не применяется

а. Все исследования взаимодействия, проведенные у здоровых добровольцев

б. Сравнение на основе исторического контроля

с. Под управлением, как эфавиренц / Эмтрицитабин / тенофовир дизопроксилфумарат фиксированной дозы таблетки

Никакого влияния на фармакокинетические параметры софосбувир и GS-331007 не наблюдалось с ралтегравиром.

Таблица 9 **Наркотиков взаимодействия: изменения в Фармакокинетические параметров для Coadministered наркотиков в go e Presence из софосбувир**

больных лекарственный	Доза больных Лекарства (мг)	Софосбувир Доза (мг) N		Среднее отношение (90% ДИ) от больных Drug PK C / Без софосбувир		
				Нет Эффект = 1,00		
				C Максимум	ППК	C мин
норелгестромин	норэлгестромат 0,18 / 0,215 / 0,25 / этинилэстрадиол 0,025 раз в сутки	400 раз ежедневно	15	1,07 (0,94, 1,22)	1,06 (0,92, 1,21)	1,07 (0,89, 1,28)
Норгестрела				1,18 (0,99, 1,41)	1,19 (0,98, 1,45)	1,23 (1,00, 1,51)
Этинилэстрадиол				1,15 (0,97, 1,36)	1,09 (0,94, 1,26)	0,99 (0,80, 1,23)
Raltegravir	400 два раза в день	400 одного дозировать	19	0,57 (0,44, 0,75)	0,73 (0,59, 0,91)	0,95 (0,81, 1,12)
Циклоспорин	5 разовая доза	400 одного дозировать	16	0,73 (0,59, 0,90)	1,09 (0,84, 1,40)	Не Доступно
Тенофовир дизопроксилфумарат б	300 раз в день	400 одного дозировать	16	1,25 (1,08, 1,45)	0,98 (0,91, 1,05)	0,99 (0,91, 1,07)

NA = не имеется / не применяется

а. Все исследования взаимодействия, проведенные у здоровых добровольцев

б. Под управлением, как эфавиренц / Эмтрицитабин / тенофовир дизопроксилфумарат фиксированной дозы таблетки

Никакого влияния на фармакокинетические параметры следующих препаратов совместно вводимых не наблюдалось с софосбувир: циклоспорин, дарунавир / ритонавир, эфавиренц, эмтрицитабин, метадона или Rilpivirine.

12,4 Микробиология

Механизм действия

Софосбувир является ингибитором ВГС NS5B РНК-зависимой РНК-полимеразы, которая необходима для репликации вируса. Софосбувир представляет собой нуклеотидную пролекарством, которое подвергается внутриклеточный метаболизм с образованием фармакологически активного уридин трифосфат аналоговый (GS-461203), которые могут быть включены в РНК HCV с помощью полимеразы NS5B и действует в качестве обрыва цепи. В биохимическом анализе, **GS-461203 ингибирует активность полимеразы рекомбинантного NS5B от генотипа HCV 1b, 2a, 3a и 4a с IC₅₀ значения в диапазоне от 0,7 до 2,6 мкМ.** GS-461203 не является ни ингибитором ДНК и РНК-полимераз человека, ни ингибитором митохондриальной РНК-полимеразы.

Противовирусная активность

В репликоне анализах ВГС, KI₅₀ Значения софосбувира против полной длины репликонах от генотипа 1a, 1b, 2a, 3a и 4a, и химерных 1b репликонах, кодирующие NS5B от генотипа 2b, 5a или 6a колебалась от 0,014 до 0,11 мкМ. Медиана EC₅₀ Значение софосбувира против химерных репликонов кодирующих последовательностей NS5B из клинических изолятов было 0,062 мкМ для генотипа 1a (диапазон 0.029-0.128 микромолярных, N = 67), 0,102 мкМ для генотипа 1b (диапазон 0.045-0.170 микромолей, N = 29), 0,029 микромолей для генотип 2 (диапазон 0.014-0.081 микромолей, N = 15) и 0,081 мкМ для генотипа 3a (диапазон 0.024-0.181 микромолей, N = 106). В инфекционных вирусных анализах, EK₅₀ Значения софосбувира против генотипа 1a и 2, были 0,03 и 0,02 мкМ, соответственно. Наличие 40% человеческой сыворотки не оказывает влияния на активность анти-ВГС софосбувир. Оценка софосбувир в комбинации с интерфероном альфа или рибавирина не показали антагонистический эффект в снижении уровней РНК ВГС в клетках репликона.

сопротивление

В клеточной культуре

репликоны HCV с пониженной чувствительностью к софосбувир были отобраны в клеточной культуре для нескольких генотипов, включая 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Снижение восприимчивость к софосбувир была связана с первичным замещением NS5B S282T во всех исследованных генотипах репликона. Замена M289L развивалась вместе с заменой S282T в генотипу 2a, 5 и 6 репликонах. Сайт-направленный мутагенез замещения S282T в репликонах из 8 генотипов, предоставленных 2- до 18-кратного уменьшить восприимчивость к софосбувир и снижение вирусной репликации мощности на 89% до 99% по сравнению с соответствующим диким типом. В биохимических анализах, рекомбинантного NS5B-полимеразы из генотипов 1b, 2a, 3a и 4a, экспрессирующих замену S282T показали снижение восприимчивости к GS-461203 по сравнению с соответствующими дикими типами.

В клинических испытаниях

В обобщенном анализе 982 субъектов, которые получили SOVALDI в фазе 3 испытаний, 224 субъектов имели после исходного NS5B генотипических данных из нуклеотидной последовательности следующего поколения (анализ срез на 1%).

Лечение возникающим замен L159F (n = 6) и V321A (n = 5) были обнаружены в пост- исходных образцах из GT3a-инфицированных субъектов по всей фазе 3 испытаний. Не обнаружено изменение фенотипической восприимчивости к софосбувир субъекта изолирует с L159F или V321A замена была замечена. Софосбувир-ассоциированное сопротивление замещение S282T не было обнаружено на исходном уровне или в недостаточности изолирует от этапа 3 испытаний. Тем не менее, замена S282T была обнаружена в одном генотипе 2b субъекта, который рецидив через 4 недели после лечения после 12 недель софосбувир монотерапии в фазе 2 пробного P7977- 0523 [ЭЛЕКТРОННО]. Изолят от этого предмета отображается среднее 13,5-кратное снижение восприимчивости к софосбувир. По этой теме, замена S282T больше не обнаруживается на 12-е недели после лечения с помощью следующего поколения последовательности с анализом отсечкой 1%.

В исследовании делается у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, ожидающих трансплантацией печени, где испытуемые получали до 48 недель софосбувира и рибавирина, замена L159F возникла в нескольких пациентах с GT1a или GT2b HCV, которые испытали отказ вирусологического (прорыв и рецидив). Кроме того, присутствие замен L159F и / или C316N исходно был связан с софосбувир прорыва и рецидивов после трансплантации в нескольких предметов, инфицированных HCV GT1b. Кроме того, S282R и L320F замены были обнаружены на лечение с помощью следующего поколения последовательности у субъекта, инфицированного HCV GT1a с частичным ответом на лечение. Клиническое значение этих замен не известно.

Поперечное сопротивление

репликоны HCV, экспрессирующие софосбувир-ассоциированной устойчивости к замене S282T были чувствительны к действию ингибиторов NS5A и рибавирином. репликоны HCV, экспрессирующие *gibavirin*- ассоциированных замены T390I и F415Y были чувствительны к софосбувир. Софосбувир был активен против вируса гепатита С репликонов с ингибитором протеазы NS3 / 4A, ингибитором не-нуклеозида NS5B и ингибитор NS5A устойчивыми вариантами.

13 Nonclinical токсикологии

13,1 канцерогенеза, мутагенеза, ухудшение плодородия

Канцерогенеза и мутагенеза

Использование с рибавирином и / или пегинтерфероном альфа: См предписывая информацию для рибавирином и / или пегинтерфероном альфа для получения информации о канцерогенеза и мутагенеза. Софосбувир не генотоксичен в батарее *in пробирке* или же *in естественных условиях* анализы, в том числе бактериальной мутагенность, хромосомных aberrаций с использованием человеческих лимфоцитов периферической крови и *in естественных условиях* микроядра мыши анализы.

Двухлетние исследования канцерогенности у мышей и крыс были проведены с софосбувир. Мышам вводили дозы до 200 мг / кг / день у самцов и 600 мг / кг / день у самок, в то время как крысам вводили дозы до 750 мг / кг / день у самцов и самок. Никакое увеличение числа случаев новообразований, связанные с наркотиками не наблюдалось при самых высоких испытанных дозах у мышей и крыс, в результате чего AUC воздействия преобладающего циркулирующего метаболита GS-331007 приблизительно 7 и 30 раз (у мышей) и 13 и

17 раз (у крыс), у самцов и самок, соответственно, воздействие на человека при рекомендуемой клинической дозы.

Ухудшение плодородия

Использование с рибавирином и / или пегинтерфероном альфа: См предписывая информацию для рибавирина и / или пегинтерферона альфа для получения информации о ухудшении плодородия. Софосбувир не имели никакого влияния на развитие эмбриона и плода жизнеспособности или на фертильность, когда оценивали у крыс. При самой высокой испытанной дозе, АУК воздействие преобладающего циркулирующего метаболита GS-331007 был примерно в 8 раз экспозиции в организме человека при рекомендуемой клинической дозы.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14,1 Описание клинических испытаний

Безопасность и эффективность SOVALDI были оценены в пяти фазе 3 испытаний в общей сложности 1724 HCV моно-инфицированные субъекты с генотипами 1 до 6 хронического вирусного гепатита С, один этапом 3 проб в 223 HCV / HIV-1 коинфицированных пациентах с генотипом 1, 2 или 3 ВГС и одно исследование в 50 педиатрических предметов 12 лет и старше с генотипами 2 или 3 HCV, как представлено в таблице 10 [см Клинические исследования (14,2, 14,3, 14,4 и 14,5)].

Таблица 10 Испытания, проведенные с SOVALDI с пегинтерферон альфа и / или рибавирина у субъектов с хронической HCV генотипа 1, 2, 3, или 4-инфекции

пробный	Население	Исследование Оружие (Количество пациентов, леченных)
NEUTRINO Лечение	наивным (TN), (GT1, 4, 5 или 6)	SOVALDI + Peg-IFN-альфа и рибавирин 12 недель (327)
ДЕЛЕНИЕ	TN (GT2 или 3)	SOVALDI + рибавирин 12 недель (256) ПЕГ-ИФН-альфа и рибавирином 24 недель (243)
ПОЗИТРОН	Интерферон нетерпимые, неприемлемые или не желают предметы (GT2 или 3)	SOVALDI + RBV 12 недель (207) Плацебо 12 недель (71)
FUSION	Предыдущий рецидив интерферона или резистентные (GT2 или 3)	SOVALDI + RBV 12 недель (103) SOVALDI + рибавирин 16 недель (98)
ВАЛЕНТНОСТЬ	TN или предыдущий интерферон рецидив или резистентные (GT2 или 3)	SOVALDI + рибавирин 12 недель для GT2 (73) SOVALDI + рибавирин 12 недель для GT3 (11) SOVALDI + рибавирин 24 недель для GT3 (250) Placebo в течение 12 недель (85)
ФОТОН-1	- ВГС / ВИЧ-1 коинфицированы TN (GT1) - HCV / ВИЧ-1 коинфицирована TN или предыдущий интерферон рецидив или резистентные (GT2 или 3)	SOVALDI + рибавирин 24 недель для GT1 (114) SOVALDI + рибавирин 12 недель для GT2 или 3 TN (68) SOVALDI + RBV 24 недель для GT2 или 3 предыдущего интерферон рецидив или резистентные (41)
Исследование 1112 (открытая)	GT2 или GT3 педиатрических предметов 12 лет и старше	SOVALDI + рибавирин 12 недель для GT2 (13) SOVALDI + рибавирин 24 недель для GT3 (37)

Испытуемые в взрослых испытаниях не были цирроз или компенсировали цирроз печени. SOVALDI вводили в дозе 400 мг один раз в день. Рибавирином (рибавирин) дозировка для взрослых испытуемых был на основе веса при 1000-1200 мг ежедневно вводят в двух разделенных дозах, при использовании в комбинации с SOVALDI и пегинтерферон альфа 2а дозировка, где это применимо, составлял 180 мкг в неделю. Продолжительность лечения была зафиксирована в каждом испытании, и не руководствовались уровнем РНК ВГС испытуемых (нет ответа руководствоваться алгоритм). Значения Плазменный РНК ВГС были измерены в ходе клинических испытаний с использованием тест COBAS TaqMan HCV (версия 2.0), для использования с High Pure System. Анализа имели более низкий предел количественного определения (LLOQ) от 25 МА на мл.

14.2 Клинические испытания у субъектов с генотипом 1 или 4 HCV

Нелеченный взрослый – NEUTRINO (исследование 110)

NEUTRINO была открытой метка, однорукавная испытание, которое оценивало через 12 недель лечения с SOVALDI в комбинации с пегинтерфероном альфа 2а и рибавирином в нелеченных субъектах с генотипом 1, 4, 5 или 6 инфекции HCV по сравнению с предварительно заданным историческим контролем ,

Обработанные субъекты (N = 327) имели средний возраст 54 лет (диапазон: от 19 до 70); 64% испытуемых были мужчины; 79% были белыми, 17% были чернокожими; 14% Испаноговорящие; Средний индекс массы тела составил 29 кг / м² (Диапазон: от 18 до 56 кг / м²); 78% имел базовый РНК ВГС более чем на 6 журнал₁₀ М на мл; 17% имели цирроз печени; 89% имели генотип HCV 1; 9% имели генотип HCV 4 и 2% имели генотип HCV 5 или 6. В таблице 11 представлены SVR12 для лечения группы SOVALDI + пегинтерферон альфа + рибавирин у субъектов с генотипом 1 или 4 HCV. Имеющиеся данные по предметам с генотипом 5 или 6 HCV, получавшие SOVALDI + пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 12 недель были недостаточны для дозирования рекомендации; Таким образом, эти результаты не представлены в таблице 11 [*Использование в конкретных группах населения (8.10)*].

Таблица 11 Исследование NEUTRINO: SVR12 для нелеченных субъектов с генотипом 1 или 4 HCV

	SOVALDI + Peg-IFN-альфа + рибавирин 12 недель
	N = 320
В целом SVR	90% (289/320)
Генотип 1 _а	90% (262/292)
Генотип 1 _а	92% (206/225)
Генотип 1 _б	83% (55/66)
Генотип 4	96% (27/28)
Результат для субъектов без УВО	
На последующей обработке отказа вирусологического	0/320
рецидив ^б	9% (28/319)
Другой ^с	1% (3/320)

а. Один субъект имел генотип 1а / 1b смешанная инфекция.

б. Знаменатель для рецидива является числом субъектов с РНК вируса гепатита С <LLOQ при их последней оценке на лечении.

с. Другое включает в себя предметы, которые не достигают УВО и не отвечают критерии вирусологического отказа (например, потери для последующих).

SVR12 для выбранных подгрупп представлены в таблице 12.

Таблица 12 SVR12 тарифы для выбранных подгрупп в нейтринном у субъектов с генотипом 1 или 4 HCV

	SOVALDI + Peg-IFN-альфа + рибавирин 12 недель
цирроз	
нет	93% (247/267)
да	79% (42/53)
раса	
черный	87% (47/54)
Non-черный	91% (242/266)
Несколько Базовые факторы	
Генотип 1, METAVIR F3 / F4 фиброз, IL28B не-C / C, РНК ВГС > 800 000 МЕ / мл	71% (37/52)

ставки SVR12 были 99% (89/90) у субъектов с генотипом 1 или 4 ВГС и исходным уровнем IL28B C / C аллеля и 87% (200/230) у субъектов с генотипом 1 или 4 HCV и базовых IL28B аллелей не-C / C ,

По оценкам, что SVR12 у пациентов, которые ранее не удалось пегилированный интерферон и рибавирин терапии будет аппроксимировать наблюдаемую SVR12 в нейтринных субъектах с несколькими базовых факторами, традиционно связанных с более низким ответом на лечение интерферона на основе (таблица 12). Скорость SVR12 в испытании НЕЙТРИННОЙ в генотипе 1 субъектов с аллелями IL28B не-C / C, РНК HCV больше, чем 800 000 МЕ / мл и METAVIR F3 / F4 фиброза составила 71% (37/52).

14.3 Клинические испытания у субъектов с генотипом 2 или 3 HCV

Нелеченные взрослые – ДЕЛЕНИЕ (исследование 1231)

ДЕЛЕНИЕ было рандомизированное, открытое, активно контролируемое испытание, которое оценивали через 12 недель лечения с SOVALDI и рибавирином по сравнению с 24 недель лечения с пэгинтерферон альфа 2а и рибавирином в нелеченных больных с генотипами 2 и 3 HCV. Дозировка рибавирина, используемый в SOVALDI + рибавирин и пегинтерферон альфа 2а + рибавирин оружия были на основе веса 1000-1200 мг в день и 800 мг в день, независимо от веса, соответственно. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1: 1 и стратифицированных по цирроза (наличие против отсутствия), генотип HCV (2 против 3) и исходный уровень РНК ВГС (менее 6 журнала 10 МЕ / мл по сравнению с журнала по меньшей мере, 6 10 МЕ / мл). Субъекты с генотипом 2 или 3 ВГС были включены в приблизительно 1: 3 соотношение.

Обработанные субъекты (N = 499) имели средний возраст 50 лет (диапазон: от 19 до 77); 66% испытуемых были мужчины; 87% были белыми, 3% были чернокожими; 14% Испаноговорящие;

Средний индекс массы тела составил 28 кг / м² (Диапазон: от 17 до 52 кг / м²); 57% имели уровни РНК HCV базовой линии больше, чем 6 журнал 10 М на мл; 20% имели цирроз печени; 72% имели генотип HCV

3. В таблице 13 представлены SVR12 для лечения групп SOVALDI + рибавирин и пегинтерферона альфа + рибавирин у пациентов с генотипом 2 HCV. SVR12 для генотипа 3 пациентов, получавших SOVALDI + рибавирин в течение 12 недель было неоптимальным; Таким образом, эти результаты не представлены в таблице 13.

Таблица 13 Исследование ДЕЛЕНИЕ: SVR12 в леченных субъектах с генотипом 2 HCV

	SOVALDI + рибавирин 12 недель	<u>Рег-IFN-альфа + рибавирин 24 недели</u>
	N = 73 _a	N = 67 _a
SVR12	95% (69/73)	78% (52/67)
<u>Результат для субъектов без SVR12</u>		
На последующей обработке отказа вирусологического	0/73	4% (3/67)
рецидив _b	5% (4/73)	15% (9/62)
Другой _c	0/73	4% (3/67)

а. В том числе три предмета с рекомбинантным генотипом 2/1 ВГС-инфекцией.

б. Знаменатель для рецидива является числом субъектов с РНК вируса гепатита С <LLOQ при их последней оценке на лечении.

с. Другое включает в себя предметы, которые не достигают УВО и не отвечают критерии вирусологического отказа (например, потеряны для последующих).

SVR12 для генотипа 2 HCV-инфицированных пациентов с циррозом печени на исходном уровне представлены в таблице 14.

Таблица 14 SVR12 ставок циррозом в кабинете ДЕЛЕНИИ у субъектов с генотипом HCV 2

	SOVALDI + рибавирин 12 недель	Рег-IFN-альфа + рибавирин 24 недели
	N = 73	N = 67
цирроз		
нет	97% (59/61)	81% (44/54)
да	83% (10/12)	62% (8/13)

Интерферон нетерпимый, Недопустимые или Несклонный Взрослые – ПОЗИТРОН (исследование 107)

ПОЗИТРОН было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, которое оценивали через 12 недель лечения с SOVALDI и рибавирином (N = 207) по сравнению с плацебо (N = 71) у субъектов, которые являются интерферон непереносимостью, неподходящими или не желают. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3: 1 и стратифицированы по циррозу (наличие по сравнению с отсутствием). Обработанные субъекты (N = 278) имели средний возраст 54 лет (диапазон: от 21 до 75); 54% испытуемых были мужчины; 91% были белыми, 5% были чернокожими; 11% Испаноговорящие; Средний индекс массы тела составил 28 кг / м² (Диапазон: от 18 до 53 кг / м²); 70% имели базовый HCV

уровни РНК более 6 журналов 10 М на мл; 16% имели цирроз печени; 49% имели генотип HCV

3. Пропорции предметов, которые были интерфероном непереносимостью, неподходящими, или не были на 9%, 44% и 47%, соответственно. Большинство пациентов не было никакого предшествующего лечения ВГС (81%). В таблице 15 представлены SVR12 для лечения групп SOVALDI + рибавирин и плацебо у пациентов с генотипом 2 HCV. SVR12 для генотипа 3 пациентов, получавших SOVALDI + рибавирин в течение 12 недель было неоптимальным; поэтому эти результаты не представлены в таблице 15.

Таблица 15 Исследование позитронных: SVR12 в Интерферон нетерпимые, Недопустимые или не Испытуемые с генотипом 2 HCV

	<u>SOVALDI + рибавирин 12 недель</u>	Плацебо 12 недель
	N = 109	N = 34
SVR12	93% (101/109)	0/34
Результат для субъектов без SVR12		
На последующей обработке отказа вирусологического	0/109	97% (33/34)
рецидив а	5% (5/107)	0/0
Другой б	3% (3/109)	3% (1/34)

а. Знаменатель для рецидива является числом субъектов с РНК вируса гепатита С <LLOQ при их последней оценке на лечении.

б. Другое включает в себя предметы, которые не достигают УВО и не отвечают критерии вирусологического отказа (например, потеряны для последующих).

В таблице 16 представлен анализ подгруппы для цирроз и интерферона классификации у субъектов с генотипом 2 HCV.

Таблица 16 SVR12 тарифы для выбранных подгрупп в ПОЗИТРОНЕ у субъектов с генотипом HCV 2

	SOVALDI + рибавирин 12 недель
	N = 109
цирроз	
нет	92% (85/92)
да	94% (16/17)
Интерферон Классификация	
неподходящий	88% (36/41)
нетерпимый	100% (9/9)
Нежелание	95% (56/59)

Ранее Обработанные Взрослые – FUSION (исследование 108)

FUSION была рандомизированным, двойным слепым исследованием, которое оценивается в 12 или 16 недель лечения с SOVALDI и рибавирином у пациентов, которые не достигли УВО с предшествующим интерфероном на основе лечения (рецидив и нереспондент).

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1: 1 и стратифицированы по циррозу (наличие по сравнению с отсутствием) и генотипом вируса гепатита С (2 vs.

3).

Обработанные субъекты (N = 201) имели средний возраст 56 лет (диапазон: от 24 до 70); 70% испытуемых были мужчины; 87% были белыми; 3% были чернокожими; 9% Испаноговорящие; Средний индекс массы тела составил 29 кг / м² (Диапазон: от 19 до 44 кг / м²); 73% имели уровни РНК HCV базовой линии больше, чем 6 журнал₁₀ М на мл; 34% имели цирроз печени; 63% имели генотип HCV 3; 75% были предыдущий рецидивом. В таблице 17 представлены SVR12 для лечения групп SOVALDI + рибавирин в течение 12 недель у пациентов с генотипом 2 HCV. Лечение 16 недель у субъектов с генотипом 2 HCV не было показано, что увеличение SVR12 наблюдались с 12 недель лечения. SVR12 для генотипа 3 пациентов, получавших SOVALDI + рибавирин в течение 12 или 16 недель было неоптимальным; Таким образом, эти результаты не представлены в таблице 17.

Таблица 17 **Исследование FUSION: SVR12 в предыдущей Интерферон рецидивом и нереагирующей с генотипом 2 HCV**

	SOVALDI + рибавирин 12 недель
	N = 39 ^а
SVR12	82% (32/39)
<u>Результат для субъектов без SVR12</u>	
На последующей обработке отказа вирусологического	0/39
рецидив ^б	18% (7/39)
Другой ^с	0/39

а. В том числе три предмета с рекомбинантным генотипом 2/1 ВГС-инфекцией.

б. Знаменатель для рецидива является числом субъектов с РНК вируса гепатита С <LLOQ при их последней оценке на лечении.

с. Другое включает в себя предметы, которые не достигают УВО и не отвечают критерии вирусологического отказа (например, потери для последующих).

В таблице 18 представлена анализ подгруппы для цирроза печени и ответа на предыдущее лечение ВГС у лиц с генотипом 2 HCV.

Таблица 18 **SVR12 ставок по отдельным подгруппам в кабинете FUSION у субъектов с генотипом 2 HCV**

	SOVALDI + рибавирин 12 недель
	N = 39
цирроз	
нет	90% (26/29)
да	60% (6/10)
Ответ на предшествующий уровень лечения ВГС	
Рецидив / прорыв	86% (25/29)
нереагирующей	70% (7/10)

Нелеченных и ранее леченных взрослых – VALENCE (исследование 133)

Проб оценивали VALENCE SOVALDI в сочетании с весом на основе рибавирина для лечения генотипами 2 или 3 HCV-инфекции в нелеченных субъектов или субъектов

которые не достигли УВО с предварительным интерфероном на основе лечения, включая пациент с компенсированным циррозом.

Оригинальный дизайн исследования был 4 до 1 рандомизации до SOVALDI

+ рибавирин в течение 12 недель или плацебо. На основе формирующихся данных, этот процесс был слепым и весь генотип 2 HCV-инфицированных субъекты продолжали оригинальное плановое лечение и получили SOVALDI + рибавирин в течение 12 недель, и продолжительностью лечения с SOVALDI + рибавирин в генотипе 3 HCV-инфицированных субъектах были продлен до 24 лет недель. Одиннадцать генотип 3 предмета уже завершил SOVALDI + рибавирин в течение 12 недель в момент внесения поправок.

Обработанные субъекты (N = 419) имели средний возраст 51 лет (диапазон: от 19 до 74); 60% испытуемых были **мужчины**; **Средний индекс массы тела составил 26 кг / м²** (Диапазон: от 17 до 44 кг / м²); **средний исходный уровень РНК HCV составила 6,4 журнала₁₀ М на мл**; **78% имели генотип HCV 3**; **58% испытуемых были лечебно-опытных** и **65% этих субъектов испытывали рецидивов / прорыв к уровню лечения ВГС.**

В таблице 19 представлены SVR12 для лечения групп SOVALDI + рибавирин в течение 12 недель и 24 недель.

Таблица 19 Исследование VALENCE а: SVR12 в субъектах с генотипом 2 или 3 ВГС Кто были нелеченным или Кто не достиг SVR12 с предварительной интерферонотерапией лечения

	Генотип 2 SOVALDI + рибавирин 12 недель	Генотип 3 SOVALDI + рибавирин 24 недели
	N = 73	N = 250
В целом SVR	93% (68/73)	84% (210/250)
Результат для субъектов без УВО		
На последующей обработке отказа вирусологического	0% (0/73)	<1% (1/250)
рецидив б	7% (5/73)	14% (34/249)
Лечебно-наивный	3% (1/32)	5% (5/105)
Лечение пережитое	10% (4/41)	20% (29/144)
Другой с	0% (0/73)	2% (5/250)

а. предметы Плацебо (N = 85) не были включены в качестве доли не достиг SVR12.

б. Знаменатель для рецидива является числом субъектов с РНК вируса гепатита С <LLOQ при их последней оценке на лечении.

с. Другое включает в себя предметы, которые не достигают SVR12 и не отвечают критерии вирусологического отказа (например, потеряны для последующих).

В таблице 20 представлен анализ подгруппы по генотипу для цирроза печени и предшествующего опыта лечения ВГС.

Таблица 20

SVR12 Цены на выбранные подгруппы по генотипу в кабинете валентности в субъектах ш 1th Генотип 2 или 3 Н резюме

	Генотип 2 SOVALDI + рибавирин 12 недель	Генотип 3 SOVALDI + рибавирин 24 недели
	N = 73	N = 250
Лечебно-наивный	97% (31/32)	93% (98/105)
Номера цирроз	97% (29/30)	93% (86/92)
циррозный	100% (2/2)	92% (12/13)
Лечение пережитое	90% (37/41)	77% (112/145)
Номера цирроз	91% (30/33)	85% (85/100)
циррозный	88% (7/8)	60% (27/45)

14.4 Клинические испытания у взрослых пациентов с сочетанной инфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ-1

SOVALDI был изучен в открытых метки клинических испытаний (исследование ФОТОН-1) оценка безопасности и эффективности 12 или 24 недель лечения с SOVALDI и рибавирином у взрослых субъектов с генотипом 1, 2 или 3 хроническим гепатитом С коинфицированных ВИЧ-1, Генотип 2 и 3 предмет был либо нелеченным или опытным ВГС, тогда как генотип 1 испытуемые были всеми лечебно-наивным. Пациенты получали 400 мг SOVALDI и вес на основе рибавирина (1000 мг для субъектов с массой тела менее 75 кг или 1200 мг для предметов весом не менее 75 кг) ежедневно в течение 12 или 24 недель на основе генотипа и истории предшествующей обработки. Субъекты были либо не на антиретровирусной терапии с клеткой CD4 + более 500 клеток / мм³ или был подавлен вирусологическим ВИЧ-1 с клеткой CD4 + более 200 клеток / мм³. Данные об эффективности 12 недель после лечения доступны для 210 пациентов (таблица 21).

Таблица 21

**Исследование ФОТОН-1 а: SVR12 в нелеченных или Лечебно Experien CED
Испытуемые с Генотип 1, 2 или 3 HCV**

	генотип вируса гепатита С 1	генотип вируса гепатита С 2	генотип вируса гепатита С 3
	SOVALDI + рибавирин 24 недели TN (N = 114)	SOVALDI + рибавирин 12 недель TN (N = 26)	SOVALDI + рибавирин 24 недели TE (N = 13)
В общем и целом	76% (87/114)	88% (23/26)	92% (12/13)
Результат для субъектов witho ут SVR12			
На последующей обработке отказа вирусологического	1% (1/114)	4% (1/26)	0/13
рецидив б	22% (25/113)	0/25	8% (1/13)
Другой с	1% (1/114)	8% (2/26)	0/13

TN = нелеченный; TE = опыт лечения

а. Пациенты с генотипом 2 HCV, получавших SOVALDI + рибавирин в течение 24 недель (N = 15), а также субъектов с генотипом 3 HCV, обработанной SOVALDI + рибавирином в течение 12 недель (N = 42) не включены в таблицу.

б. Знаменатель для рецидива является числом субъектов с РНК вируса гепатита С <LLOQ при их последней оценке на лечении.

с. Другое включает в себя предметы, которые не достигают SVR12 и не отвечают критерии вирусологического отказа (например, потеряны для последующих).

У пациентов с генотипом HCV, 1-инфекцией, уровень SVR12 составил 82% (74/90) у субъектов с генотипом 1a инфекцией и 54% (13/24) у субъектов с генотипом 1b инфекцией, при этом на долю рецидивов для большинства неудач лечения. ставки SVR12 у субъектов с HCV генотипом 1 инфекцией были 80% (24/30) у пациентов с исходным аллель IL28B C / C и 75% (62/83) у субъектов с исходными IL28B аллелей не-C / C.

В 223 субъектов HCV с ВИЧ-1 коинфицирования, процент CD4 + клеток не изменялась во время лечения. **Среднее число CD4 + клеток уменьшается из 85 клеток / мм³ и 84 клеток / мм³ наблюдался в конце лечения с SOVALDI + рибавирин в течение 12 или 24 недель, соответственно.** ВИЧ-1 отскока во SOVALDI + рибавирин лечения произошло в 2-х пациентов (0,9%) по антиретровирусной терапии.

14,5 Клинические испытания в педиатрии

Эффективность SOVALDI в HCV-инфицированных субъектах педиатрических 12 лет и старше была оценена в 50 субъектов с генотипом HCV 2 (N = 13) или генотипа 3 (n = 37) в фазе 2, открытый этикетки клинических испытаний. Пациенты с генотипом HCV 2 или 3 инфекции в испытании обрабатывали SOVALDI и веса на основе рибавирина в течение 12 или 24 недель, соответственно,
[См Дозировка и администрации (2.3)].

Из 50 обработанных предметов, средний возраст составил 15 лет (диапазон: от 12 до 17); 42% испытуемых были женщины; 90% были белыми, 4% были чернокожими, и 2% были выходцами из Азии; 4% Испанец /; средний вес был 61 кг (диапазон: от 30 до 101 кг); 18% были лечение испытали; 66% имели базовые уровни РНК HCV, больше или равную 800000 МЕ / мл; 74% пациентов имели не-CC IL28B аллели (КТ или ТТ); и никаких предметов не знали цирроз. Большинство субъектов (69%) были инфицированы в результате вертикальной передачи.

Скорость SVR12 составила 100% (13/13) в генотипах 2 предметов и 97% (36/37) в генотипе 3 предметов. Ни один предмет не испытывал во время лечения недостаточности вирусологического или рецидива.

16 КАК ПОСТАВЛЯЕТСЯ / ХРАНЕНИЯ И ОБРАБОТКА

SOVALDI таблетки желтые, в форме капсулы, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 400 мг софосбувир гравировкой с «GSI» на одной стороне и «7977» на другой стороне. Каждый флакон содержит 28 таблеток (NDC 61958-1501-1), а силикагель осушитель и полистирольной катушку с ребенком устойчивостью закрытия.

Хранить при комнатной температуре ниже 30 ° C (86 ° F).

- Разлить только в оригинальной упаковке
- Не используйте, если печать через отверстие бутылки сломаны или отсутствуют

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Консультировать пациента читать FDA утвержденных маркировки пациента (информация для пациентов).

Опасность вируса гепатита реактивации в больных, живущих с ВГС и ВГВ

Информировать пациентов, что ВГВ реактивации могут возникнуть у пациентов, коинфицированных ВГВ во время или после лечения ВГС-инфекции. Консультировать больных сообщить их медицинских услуг, если они имеют историю HBV-инфекции [*см и предупреждения (5.1)*].

Серьезные симптоматическая брадикардия Когда больных с амиодарон

Консультировать больных немедленно обратиться за медицинскую оценку симптомов брадикардии, такие как почти-обморок или обморок, головокружение или легкомысленность, недомогание, слабость, чрезмерная усталость, одышка, боль в груди, спутанность сознания или проблемы памяти
[*См и предупреждения (5.2), побочных реакций (6.2) и наркотиков взаимодействий (7.1)*].

беременность

Рекомендации пациентам избежать беременности во время комбинированной терапии с SOVALDI и рибавирином или SOVALDI и пегинтерфероном и рибавирином. Информировать пациентов, чтобы уведомить их поставщика медицинских услуг немедленно в случае беременности [*Использование в конкретных группах населения (8.1)*].

Лекарственное взаимодействие

Консультировать больных, что SOVALDI может взаимодействовать с некоторыми препаратами; Таким образом, следует рекомендовать пациентам сообщать использование любого рецепта, без рецепта лекарства или продукты растительного происхождения в их медицинских услуг [*см и предупреждения (5.3) и Наркотиков взаимодействий (7,1)*].

Вирус гепатита C Transmission

Информировать пациентов, что эффект от лечения гепатита C инфекции на передачу не известно, и что соответствующие меры предосторожности, чтобы предотвратить передачу вируса гепатита C во время лечения или в случае неэффективности лечения должны быть приняты.

Важная информация о Coadministration с рибавирином или пегинтерфероном и рибавирином

Консультировать больной, что рекомендованный режим для пациентов с генотипом 1 или 4 инфекции ВГС SOVALDI вводит в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином и рекомендуемым режимом для пациентов с генотипом 2 или 3 ВГС-инфекцией является SOVALDI вводит в комбинации с рибавирином. Если пегинтерферон и / или рибавирин постоянно прекращены, SOVALDI также должен быть прекращен. Изготовлено и распределенный: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404

SOVALDI и HARVONI являются торговыми марками компании Gilead Sciences, Inc., или связанных с ней компаний. Все другие торговые марки, упомянутые в настоящем документе, являются собственностью соответствующих владельцев.

© 2017 Gilead Sciences, Inc. Все права защищены.

204671-GS-005



Информация для пациентов
SOVALDI® (SOH-Vahl-ди)
(Софосбувир)
таблетки

Важно: SOVALDI используется в комбинации с другими противовирусными препаратами. При приеме SOVALDI с рибавирином или в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином вы также должны прочитать эти Лечения Guides. Информация, содержащаяся в этом пациент информационный листок говорит о SOVALDI, когда он используется с рибавирином и в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином.

Что такое наиболее важная информация, которую я должен знать о SOVALDI? SOVALDI может вызвать серьезные побочные эффекты, в том числе:

- **Вирус гепатита В реактивации:** Перед началом лечения SOVALDI, ваш врач будет делать анализы крови, чтобы проверить наличие вируса гепатита В инфекции. Если вы когда-либо имели вирус гепатита В инфекции, вирус гепатита В может снова стать активным во время или после лечения вируса гепатита С с SOVALDI. Вирус гепатита снова активен (так называемый реактивация) становится может вызвать серьезные проблемы с печенью, включая печеночную недостаточность и смерть. Ваш врач будет следить за вами, если вы находитесь в опасности для вируса гепатита реактивации во время лечения и после прекращения приема SOVALDI.

Для получения дополнительной информации о побочных эффектах, смотрите раздел «Каковы возможные побочные эффекты SOVALDI?»

Что такое SOVALDI?

SOVALDI это рецепт лекарство, используемое с другими противовирусными препаратами для лечения взрослых пациентов с хроническим (продолжительностью длительного времени) вирусом гепатита С (HCV):

- Генотип 1 или 4-инфекции без цирроза или с компенсированным циррозом печени в сочетании с пегинтерферон альфа и рибавирина
- Генотип 2 или 3-инфекции без цирроза или с компенсированным циррозом печени в сочетании с рибавирином

SOVALDI используется для лечения детей в возрасте 12 лет и старше или весом, по меньшей мере 77 фунтов (по крайней мере, 35 кг) с хроническим генотипом 2 или 3 инфекции без цирроза или с компенсированным циррозом печени в сочетании с рибавирином.

Не известно, если SOVALDI является безопасным и эффективным у детей в возрасте до 12 лет и весом менее 77 фунтов (менее 35 кг) с генотипом 2 или 3, или инфекции с генотипом HCV 1 или 4 инфекции. Не известно, если SOVALDI безопасен и эффективен у людей, перенесших трансплантацию печени.

Прежде чем принимать SOVALDI, сообщите поставщику медицинских обо всех ваших медицинских условий, в том числе, если вы:

- когда-либо имел вирус гепатита В.
- есть другая, чем инфекции гепатита С проблема с печенью
- имели по пересадке печени
- имеют серьезные проблемы с почками или вы находитесь на диализе
- есть ВИЧ-инфекция
- беременны или планируете забеременеть. Не известно, если SOVALDI причинит вред вашего будущего ребенка.
- **Мужчины и женщины, которые принимают SOVALDI в комбинации с рибавирином следует также прочитать руководство лекарства рибавирина для важной беременности, контрацепции и информации бесплодия.**
- кормление грудью или планируют кормить грудью. Не известно, если SOVALDI проходит в грудное молоко. Поговорите со своим врачом о лучше всего кормить своего ребенка во время лечения с SOVALDI.

Расскажите своему лечащему врачу обо всех лекарствах, которые вы принимаете, включая предписание и внебиржевой счетчик лекарство, витамины и растительные добавки. SOVALDI и другие лекарства могут влиять друг на друга. Это может привести к вам слишком много или слишком мало SOVALDI или другие лекарства в организме. Это может повлиять на SOVALDI или ваши другие лекарства работать, или может вызвать побочные эффекты.

Держите список ваших лекарств, чтобы показать поставщик медицинского и фармацевт.

- Вы можете попросить вашего поставщика медицинских или фармацевтом для получения списка лекарств, которые взаимодействуют с SOVALDI.
- **Не начать принимать новое лекарство, не сообщая ваш лечащий врач.** Ваш врач может сказать вам, если это безопасно принимать SOVALDI с другими медикаментами.

Как следует принять SOVALDI?

- Возьмите SOVALDI точно так, как ваш врач говорит вам принять его. Не изменяйте дозу, если ваш врач говорит вам.
- Не перестаю SOVALDI без первого разговора с вашим лечащим врачом.
- Принимать по 1 SOVALDI таблетки один раз только каждый день.
- Возьмите SOVALDI с или без пищи.
- Если вы слишком много SOVALDI, обратитесь к лечащему врачу или обратиться в ближайшую больницу скорой помощи сразу.

Каковы возможные побочные эффекты SOVALDI? SOVALDI может вызвать

серьезные побочные эффекты, в том числе:

- **Вирус гепатита В реактивации.** Смотрите «Что такое наиболее важная информация, которую я должен знать о SOVALDI?»
- **Медленный частота сердечных сокращений (брадикардия).** Лечение SOVALDI может привести к замедлению сердечного ритма, наряду с другими симптомами при приеме амиодарона (Cordarone®, Nexterone®, Pacerone®), лекарство для лечения некоторых проблем с сердцем. В некоторых случаях брадикардия привела к смерти или необходимость кардиостимулятора, когда амиодарон принимается с SOVALDI. Получить медицинскую помощь сразу же, если вы берете амиодарон с SOVALDI и получить любой из следующих симптомов:

- | | | |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------|
| • обмороки или почти обморока | • слабость | • грудная боль |
| • головокружение или дурноту | • повышенная утомляемость | • путаница |
| • плохо себя чувствую | • сбивчивое дыхание | • проблемы с памятью |

Наиболее распространенные побочные эффекты SOVALDI при использовании в комбинации с рибавирином включают в себя:

- усталость
- Головная боль

Наиболее распространенные побочные эффекты SOVALDI при использовании в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином включают в себя:

- усталость
- тошнота
- низкое количество эритроцитов
- Головная боль
- трудности со сном

Это не все возможные побочные эффекты SOVALDI. Для получения более подробной информации, обратитесь к своему лечащему врачу или фармацевту.

Спросите у своего доктора о побочных эффектах. Вы можете сообщать побочные эффекты FDA в 1-800-FDA-1088.

Как следует хранить SOVALDI?

- магазин SOVALDI при комнатной температуре ниже 86 ° F (30 ° C).
- Держите SOVALDI в оригинальной упаковке.
- Не используйте SOVALDI если печать на открытии бутылки сломаны или отсутствуют.

Держите SOVALDI и все лекарства в недоступном для детей месте. Общая информация о

безопасном и эффективном использовании SOVALDI.

Лекарства, иногда определяются для целей иных, чем те, которые перечислены в пациенте информационной листовки целей. Не используйте SOVALDI для условия, для которого он не предусмотрен. Не давать SOVALDI другим людям, даже если они имеют те же симптомы, у вас есть. Это может повредить их. Вы можете попросить вашего поставщика медицинских или фармацевтом для получения информации о SOVALDI, которая написана для специалистов в области здравоохранения. Для получения дополнительной информации звоните 1-800-445-3235 или посетите www.SOVALDI.com.

Какие ингредиенты в SOVALDI? Активное

вещество: софосбувир

Неактивные Ингредиенты: коллоидный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, стеарат магния, маннит, микрокристаллическая целлюлоза и. Таблетки пленочное покрытие содержит полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, диоксид титана и оксид железа желтый. Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA 94404

Для получения дополнительной информации звоните 1-800-445-3235 или посетите www.SOVALDI.com.

SOVALDI и HARVONI являются торговыми марками компании Gilead Sciences, Inc., или связанных с ней компаний. Все другие торговые марки, упомянутые в настоящем документе, являются собственностью соответствующих владельцев. © 2017 Gilead Sciences, Inc. Все права защищены. 204671-GS-005

Эта информация пациент был одобрен по контролю за продуктами и лекарствами США.

Исправленный вариант: 04/2017

