

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.11.2015 №753
Реєстраційне посвідчення
№UA/14761/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГРАТЕЦІАНО
(GRATEZIANO)

Склад:

діюча речовина: sofosbuvir;

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

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: опадрай 85F 92259 жовтий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки від блідо-жовтого до жовтого кольору, продовгуваті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії.

Код АТХ J05A X15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Противірусна дія

В аналізах реплікації вірусу гепатиту С (HCV) величини ефективної концентрації (EC₅₀) софосбувіру проти повнорозмірних репліконів генотипів 1a, 1b, 2a, 3a та 4a становили 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 та 0,04 мкМ відповідно, а величини EC₅₀ софосбувіру проти гібридних репліконів 1b, які кодують NS5B з генотипу 2b, 5a чи 6a, становили від 0,014 до 0,015 мкМ. Середня ± SD EC₅₀ софосбувіру проти гібридних репліконів, які кодують послідовності NS5B з клінічних штамів, становила 0,068 ± 0,024 мкМ для генотипу 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 мкМ для генотипу 1b (n = 29), 0,035 ± 0,018 мкМ для генотипу 2 (n = 15) і 0,085 ± 0,034 мкМ для генотипу 3a (n = 106). У цих аналізах противірусна дія софосбувіру *in vitro* проти менш поширених генотипів 4, 5 і 6 була схожою на ту, яка спостерігалася щодо генотипів 1, 2 й 3.

Фармакокінетика.

Софосбувір – нуклеотидна депо-форма, яка інтенсивно бере участь в обміні речовин. Активний метаболіт формується в гепатоцитах та не виявляється в плазмі. Головний

(>90%) метаболіт GS-331007 є неактивним. Він формується секвентними та паралельними шляхами, що ведуть до утворення активного метаболіту.

Абсорбція

Фармакокінетичні властивості софосбувіру та головного циркулюючого метаболіту GS-331007 оцінювалися в здорових дорослих пацієнтів та пацієнтів із хронічним гепатитом С. Після перорального прийому софосбувір швидко всмоктався, а найбільшу концентрацію в плазмі було виявлено через ~0,5-2 год після прийому дози незалежно від її рівня. Найбільшу концентрацію GS-331007 в плазмі було виявлено через 2-4 год після прийому дози. На основі фармакокінетичного аналізу популяції в пацієнтів з генотипами 1-6 інфекції HCV (n = 986) стаціонарна AUC₀₋₂₄ софосбувіру та GS-331007 була 1010 нг•год/мл і 7200 нг•год/мл відповідно. Щодо здорових пацієнтів (n = 284), то софосбувіру і GS-331007 AUC₀₋₂₄ відповідно були на 57% вище і на 39% нижче, ніж у пацієнтів, інфікованих HCV.

Вплив їжі

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

Поширення

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

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

Біотрансформація

Софосбувір активно метаболізується у печінці з утворенням фармакологічно активного нуклеозидного аналогу, трифосфату GS-461203. До шляху метаболічної активації належить послідовний гідроліз частини ефіру карбонової кислоти, яка каталізується людським катепсином А (CatA) або карбоксилестеразою 1 (CES1), та відщеплення фосфорамідату протеїном, який зв'язує тривалентний гістиннуклеотид 1 (HINT1), що супроводжується фосфорилуванням шляхом біосинтезу піримідинового нуклеотиду.

Виведення з організму

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

Лінійність/нелінійність

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

Вік, стать та раса

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

Фармакокінетика софосбувіру та GS-331007 в дітей не досліджувалася.

Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів, інфікованих HCV, показав, що в межах проаналізованого вікового діапазону (19-75 років) вік не мав клінічного ефекту на вплив софосбувіру та GS-331007. У клінічних дослідженнях взяло участь 65 пацієнтів

віком від 65 років. Швидкість реагування, яку спостерігали у пацієнтів, віком понад 65 років, була така ж, як і в молодших пацієнтів.

Порушення функції нирок

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

Печінкова недостатність

Для пацієнтів із легким, середнім та важким порушенням функції печінки не рекомендовано коригувати дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Гратеціано застосовують в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування хронічного гепатиту С (СНС) в дорослих (див. розділи «Спосіб застосування та дози»).

Конкретну дію на генотип вірусу гепатиту С (HCV) див. у розділах «Спосіб застосування та дози» та «Особливі заходи безпеки».

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин або інших компонентів лікарського засобу.

Особливі заходи безпеки.

Особливі застереження

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

Пацієнти з 1, 4, 5 і 6 генотипами інфекції HCV, які вже пройшли лікування

Дію софосбувіру на пацієнтів з 1, 4, 5 і 6 генотипами інфекції HCV, які пройшли лікування, не вивчали. Тому оптимальну тривалість лікування цієї популяції не встановлено.

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

Пацієнти з 5 або 6 генотипами інфекції HCV, які пройшли лікування

Дані щодо застосування софосбувіру пацієнтами з 5 і 6 генотипами інфекції HCV, які пройшли лікування дуже обмежені.

Пацієнти з 1, 4, 5 і 6 генотипами інфекції HCV, які отримували терапію без інтерферону

Режими безінтерферонної терапії пацієнтів із 1, 4, 5 і 6 генотипами інфекції HCV із застосуванням Гратеціано не було вивчено. Оптимальний режим та тривалість лікування не були встановлені. Такі режими слід використовувати лише для пацієнтів, які мають непереносимість або яким не підходить терапія інтерфероном у разі нагальної потреби в лікуванні.

Сумісне застосування з іншими антивірусними препаратами прямої дії проти HCV

Гратеціано слід застосовувати сумісно з іншими антивірусними лікарськими засобами прямої дії, лише якщо на основі доступних даних вважається, що їхня ефективність переважає ризики. Даних на підтримку спільного застосування софосбувіру та телупревіру або боцепревіру немає. Спільне застосування не рекомендовано (також див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Симптоматична брадикардія при сумісному застосуванні з аміодароном та іншими антивірусними препаратами прямої дії проти HCV

При спільному застосуванні аміодарону і софосбувіру у комбінації з даклтасвіром та симепревіром у хворих були зафіксовані постреєстраційні випадки симптоматичної

брадикардії та випадки, що вимагали застосування кардіостимулятора. Повідомляється про летальний випадок внаслідок зупинки серця у пацієнта, якому вводили аміодарон у поєднанні з препаратами, що містять софосбувір (ледіпасвір/софосбувір). Зазвичай брадикардія тривала від декількох годин до декількох днів, але також спостерігалися випадки, коли вона не зникала до 2 тижнів після початку лікування HCV. Пацієнти, які, окрім іншого, приймають бета-блокатори, або пацієнти зі значними супутніми серцевими захворюваннями і/або прогресуючим захворюванням печінки можуть зазнавати підвищеного ризику розвитку симптоматичної брадикардії при спільному застосуванні з аміодароном. Брадикардія зазвичай зникає після припинення лікування HCV. Механізм цього ефекту невідомий.

Сумісне застосування аміодарону і Гратеціано у комбінації з іншими антивірусними препаратами прямої дії проти HCV не рекомендується. Для пацієнтів, які приймають аміодарон, у яких немає інших альтернативних життєво необхідних варіантів лікування і які застосовуватимуть Гратеціано у комбінації з іншими антивірусними препаратами прямої дії, доцільно:

- проконсультуватися у лікаря щодо ризику симптоматичної брадикардії;
- забезпечити кардіомоніторинг в умовах стаціонару протягом перших 48 годин спільного застосування препаратів, після чого слід організувати щоденний обов'язковий амбулаторний контроль або самоконтроль частоти серцевих скорочень принаймні в перші 2 тижні лікування.

Пацієнтам, яким застосовують Гратеціано у комбінації з іншими антивірусними препаратами прямої дії і яким необхідно почати терапію аміодароном через відсутність альтернативних видів лікування, також слід забезпечити кардіомоніторинг в наведений вище спосіб.

Через те, що аміодарон має тривалий період напіврозпаду, пацієнтам, які припинили приймати аміодарон безпосередньо перед початком застосування Гратеціано у комбінації з іншими антивірусними препаратами прямої дії, також слід забезпечити кардіомоніторинг в наведений вище спосіб.

Пацієнтам, у яких розвиваються ознаки або симптоми брадикардії, слід негайно звернутися до лікаря. Симптоми можуть мати такий характер: переднепритомний стан, непритомність, запаморочення, відчуття тривоги, слабкість, надмірна втомлюваність, ускладнене дихання, біль у грудях, сплутаність свідомості або проблеми з пам'яттю.

Застосування з потенційними індукторами Р-глікопротеїну

Лікарські засоби, що є сильними індукторами Р-глікопротеїну в кишечнику (такі як рифампіцин, звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), карбамазепін та фенітоїн) можуть значно знизити концентрацію софосбувіру в плазмі, що спричинить зниження терапевтичного ефекту Гратеціано. Такі лікарські засоби не слід застосовувати з Гратеціано (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції нирок

Безпеку софосбувіру для пацієнтів із гострою нирковою недостатністю (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) чи хронічною нирковою недостатністю, які потребують гемодіалізу, не було оцінено. Також не було встановлено належну дозу. У разі застосування Гратеціано в комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа-2/рибавірином також див. інструкцію щодо рибавірину для пацієнтів з кліренсом креатиніну (CrCl) < 50 мл/хв.

Коінфекція HCV/HBV (вірус гепатиту В)

Даних щодо застосування Гратеціано пацієнтами із коінфекцією HCV/HBV немає.

Дитяча популяція

Гратеціано не рекомендовано застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки для цієї популяції безпеку й ефективність не було встановлено.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Софосбувір – депо-форма нуклеотиду. Після застосування Гратеціано софосбувір швидко всмоктується та підлягає інтенсивному першочерговому метаболізму у печінці й шлунку. Софосбувір – субстрат для Р-глікопротеїну транспортера препарату та протеїну резистентності раку молочної залози (BCRP), а GS-331007 не є таким субстратом. Лікарські засоби, що є сильними індукторами Р-глікопротеїну в **кишечнику** (наприклад рифампіцин, звіробій звичайний, карбамазепін та фенітоїн), можуть знизити концентрацію

софосбувіру в плазмі, що спричинить зниження терапевтичного ефекту Гратеціано, і тому їх не варто приймати з Гратеціано. Спільне застосування Гратеціано з препаратами, які є інгібіторами Р-глікопротеїну та/або BCRP, може спричинити підвищення концентрації софосбувіру в плазмі без підвищення концентрації GS-331007 в плазмі, тому Гратеціано можна застосовувати з інгібіторами Р-глікопротеїну та/або BCRP. Софосбувір та GS-331007 не є інгібіторами Р-глікопротеїну та BCRP, тож посилення ефекту препаратів, що є субстратами для цих транспортерів, не передбачається.

Інші види взаємодії

Щодо взаємодії Гратеціано з можливими супутніми препаратами інформація коротко викладена в таблиці 1 нижче (де 90% коефіцієнт інтервалу довіри (CI) середнього геометричного, розрахованого методом найменших квадратів (GLSM) був в межах «↔», підвищився «↑», або знизився «↓» в заданих межах еквівалентності). Ця таблиця не є всеохопною.

Таблиця 1

Взаємодія між Гратеціано та іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб згідно з терапевтичним призначенням	Вплив на препарат. Середнє співвідношення (90% довірчий інтервал) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Рекомендації для застосування з Гратеціано
АНАЛЕПТИКИ		
Модафініл	Взаємодію не було вивчено. <i>Очікується:</i> ↓ Софосбувір ↓ GS-331007	Очікується, що за одночасного застосування Гратеціано з модафінілом концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Гратеціано. Таке одночасне застосування не рекомендується.
АНТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
Аміодарон	Вплив на концентрацію аміодарону, ледіпасвіру, софосбувіру невідомий.	Введення комбінації аміодарону/ледіпасвіру/софосбувіру може призвести до симптоматичної брадикардії. Механізм цього ефекту невідомий. Спільне застосування аміодарону та ледіпасвіру/софосбувіру не рекомендується. Якщо введення комбінації аміодарону/ледіпасвіру/софосбувіру необхідне, рекомендується кардіомоніторинг.
АНТИКОНВУЛЬСАНТИ		
Карбамазепін Фенітоїн Фенобарбітал Оскарбазепін	Взаємодію не було вивчено. <i>Очікується:</i> ↓ Софосбувір ↓ GS-331007	Очікується, що за одночасного застосування Гратеціано з карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом чи окскарбазепіном концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Гратеціано. Таке одночасне застосування не рекомендується. Гратеціано не варто призначати з карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом чи окскарбазепіном, що є сильним індуктором Р-глікопротеїну в кишечнику.

ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЗАСОБИ

Рифабутин Рифампіцин Рифапентин	Взаємодію не було вивчено. <i>Очікується:</i> ↓ Софосбувір ↓ GS-331007	Очікується, що при одночасному застосуванні Гратеціано з рифабутином чи рифапентином концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Гратеціано. Таке одночасне застосування не рекомендується. Гратеціано не варто призначати з рифампіцином, що є сильним індуктором Р-глікопротеїну в кишечнику.
---------------------------------------	---	---

РОСЛИННІ ДОБАВКИ

Звіробій звичайний (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаємодію не було вивчено. <i>Очікується:</i> ↓ Софосбувір ↓ GS-331007	Гратеціано не варто приймати зі звіробієм звичайним, що є сильним індуктором Р-глікопротеїну в кишечнику.
--	---	---

ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HCV: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ HCV

Боцепревір (BOC) Телапревір (TPV)	Взаємодію не було вивчено. <i>Очікується:</i> ↑ Софосбувір (TPV) ↔ Софосбувір (BOC) ↔ GS-331007 (TPV чи BOC)	Щодо взаємодії Гратеціано з боцепревіром чи талапревіром немає інформації.
--------------------------------------	--	--

НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ

Метадон ^f (підтримуюча терапія метадоном [30-130 мг/добу])	<i>R-метадон</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-метадон</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Софосбувір</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22) C _{min} (NA)	Коли софосбувір та метадон приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані метадону.
--	---	--

ІМУНОДЕПРЕСАНТИ

Циклоспорин ^e (600 мг одноразова доза)	<i>Циклоспорин</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C _{min} (NA) <i>Софосбувір</i> ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C _{min} (NA)	Коли софосбувір та циклоспорин приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані циклоспорину.
---	---	--

Такролімус ^e (5 мг одноразова доза)	<i>Такролімус</i> ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C _{min} (NA) <i>Софосбувір</i> ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C _{min} (NA)	Коли софосбувір та такролімус приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані такролімусу.
---	--	--

ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HIV: ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ

Ефавіренц ^f (600 мг один раз на добу) ^d	<i>Ефавіренц</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C _{min} 0,96 (0,93; 0,98) <i>Софосбувір</i> ↓ C _{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C _{min} (NA)	Коли софосбувір та ефавіренц приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані ефавіренцу.
--	--	--

Емтрицитабін ^f (200 мг один раз на добу) ^d	<i>Емтрицитабін</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C _{min} 1,04 (0,98; 1,11) <i>Софосбувір</i> ↓ C _{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C _{min} (NA)	Коли софосбувір та емтрицитабін приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані емтрицитабіну.
---	---	--

Тенофовіру дизопроксил фумарат ^f (300 мг один раз на добу) ^d	<i>Тенофовір</i> ↑ C _{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C _{min} 0,99 (0,91; 1,07) <i>Софосбувір</i> ↓ C _{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C _{min} (NA)	Коли софосбувір та тенофовіру дизопроксил фумарат приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані тенофовіру дизопроксилу фумарату.
---	--	---

Рилпівірин ^f (25 мг один раз на добу)	<i>Рилпівірин</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C _{min} 0,99 (0,94; 1,04) <i>Софосбувір</i> ↑ C _{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C _{min} (NA)	Коли софосбувір та рилпівірин приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані рилпівірину.
---	---	--

	<i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C _{min} (NA)	
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ НІВ: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ НІВ		
Дарунавір, підсилений ритонавіром ^f (800/100 мг один раз на добу)	<i>Дарунавір</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78; 0,96) <i>Софосбувір</i> ↑ C _{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C _{min} (NA)	Коли софосбувір та дарунавір (підсилений ритонавіром) приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані дарунавіру.
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ НІВ: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ		
Ралтегравір ^f (400 мг два рази на добу)	<i>Ралтегравір</i> ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) <i>Софосбувір</i> ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C _{min} (NA)	Коли софосбувір та ралтегравір приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані ралтегравіру.
ПЕРОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат /етинілестрадіол	<i>Норгестромін</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C _{min} (NA) <i>Норгестрел</i> ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C _{min} (NA) <i>Етинілестрадіол</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C _{min} (NA)	Коли софосбувір та норгестимат/етинілестрадіол приймають одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані норгестимату/етинілестрадіолу.

NA – не стосується

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

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

^c Порівняння ґрунтується на історичному контролі.

^d Застосовується як Atripla.

^e Межа біоеквівалентності 80-125%.

^f Межа еквівалентності 70-143%.

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

Особливості застосування.

Жінки репродуктивного віку / засоби контрацепції для чоловіків і жінок.

У разі застосування Гратеціано в комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа-2/рибавірином слід звертати особливу увагу на запобігання вагітності у пацієнтів жіночої статі та партнерів жіночої статі у пацієнтів чоловічої статі. Жінки репродуктивного віку або їхні партнери чоловічої статі повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування, а також в період після лікування, як рекомендовано в інструкції для медичного застосування рибавірину. Додаткову інформацію див. в інструкції для медичного застосування рибавірину.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

В якості запобіжного заходу рекомендовано уникати застосування Гратеціано під час вагітності.

Однак, якщо разом із софосбувіром застосовують рибавірин, слід дотримуватися протипоказань щодо застосування рибавірину під час вагітності (також див. інструкцію щодо застосування рибавірину).

Годування груддю.

Невідомо, чи софосбувір та його метаболіти виводяться разом із грудним молоком людини. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Таким чином, Гратеціано не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Репродуктивна функція.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Застосування Гратеціано слід починати під наглядом лікаря, що має досвід лікування пацієнтів із хронічним гепатитом С (СНС).

Дорослі

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

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

Таблиця 2

Рекомендовані для сумісного застосування лікарські засоби та тривалість комплексної терапії Гратеціано

Група пацієнтів*	Терапія	Тривалість лікування
Пацієнти з 1, 4, 5 або 6 генотипом СНС	Гратеціано + рибавірин + пегінтерферон альфа-2	12 тижнів ^{a,b}
	Гратеціано + рибавірин Лише для пацієнтів для яких пегінтерферон альфа-2 є неприйнятним або які мають до нього непереносимість	24 тижні
Пацієнти з 2 генотипом	Гратеціано +рибавірин	12 тижнів ^b

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

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

^a Для пацієнтів з 1 генотипом інфекції НСV, які проходили лікування, немає даних щодо комбінації софосбувіру, рибавірину та пегінтерферону альфа-2.

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

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

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

Інформацію щодо сумісного застосування з іншими антивірусними препаратами прямої дії проти гепатиту С (НСV) див. у розділі «Особливі застереження».

Коригування дози

Не рекомендовано знижувати дозу Гратеціано.

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

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

Таблиця 3

Рекомендації щодо коригування дози рибавірину в разі сумісного застосування з Гратеціано

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

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

Припинення прийому дози

У разі припинення застосування інших лікарських засобів у комбінації з Гратеціано, прийом Гратеціано слід також припинити.

Літні пацієнти

Коригування дози для літніх пацієнтів не потрібне.

Порушення функції нирок

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

Печінкова недостатність

Коригування дози Гратеціано не потрібне для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого, середнього та високого ступеня (клас А, В або С за класифікацією Чайлда–П’ю–Туркота (СРТ)). Безпека та ефективність Гратеціано для пацієнтів із декомпенсованим цирозом не встановлені.

Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки

Тривалість застосування Гратеціано для пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки, повинна регулюватися оцінкою потенційної ефективності та ризиків для окремого пацієнта.

Спосіб застосування

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

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

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

Діти.

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

Передозування.

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

У разі передозування Гратеціано антидоту немає. У разі передозування слід оглянути пацієнта на наявність токсичних проявів. Лікування від передозування Гратеціано полягає в загальних підтримуючих заходах, в тому числі контролю життєвих показників, а також контролю клінічного стану пацієнта. Гемодіаліз може ефективно вивести (53% коефіцієнт очищення) основний циркулюючий метаболіт GS-331007. 4-х годинна процедура гемодіалізу вивела 18% прийнятої дози.

Побічні реакції.

Побічні реакції перелічені в таблиці 4 нижче за класами систем органів та частотою. Класифікація частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), **рідко** (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), **поодинокі** ($< 1/10\ 000$).

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

Частота	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Інфекції та паразитарні інвазії</i>		
часто	ринофарингіт	
<i>З боку кровоносної та лімфатичної систем</i>		
дуже часто	знижений гемоглобін	анемія, нейтропенія, зниження кількості лімфоцитів, зниження кількості тромбоцитів
часто	анемія	
<i>З боку обміну речовин і харчування</i>		
дуже часто		зниження апетиту
часто		зниження ваги
<i>Психічні розлади</i>		
дуже часто	безсоння	безсоння
часто	депресія	депресія, хвилювання, збудження
<i>З боку нервової системи</i>		
дуже часто	головний біль	запаморочення, головний біль
часто	порушення уваги	мігрень, погіршення пам'яті, порушення уваги
<i>З боку органів зору</i>		
часто		нечіткий зір
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>		
дуже часто		задишка, кашель
часто	задишка, задишка під час фізичних навантажень, кашель	задишка під час фізичних навантажень
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>		
дуже часто	нудота	діарея, нудота, блювання
часто	неприємні відчуття в животі, запор, диспепсія	запор, сухість у роті, гастроєзофагеальний рефлюкс
<i>З боку печінки та жовчовивідної системи</i>		
дуже часто	підвищений білірубін в крові	підвищений білірубін в крові
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i>		
дуже часто		висипання, свербіж
часто	облисіння, сухість шкіри, свербіж	облисіння, сухість шкіри
<i>З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини</i>		
дуже часто		артралгія, міалгія
часто	артралгія, біль у спині, м'язові спазми, міалгія	біль у спині, м'язові спазми
<i>Загальні розлади</i>		
дуже часто	втома, роздратованість	озноб, втома, грипоподібні захворювання, роздратованість, біль, підвищена температура
часто	підвищена температура, загальна слабкість	біль у грудях, загальна слабкість

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

Коінфекція HIV/HCV

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

Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки

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

Серцеві розлади

Симптоматична брадикардія (при спільному застосуванні з аміодароном та іншим антивірусним препаратом прямої дії проти HCV).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у пластиковому флаконі; по 1 пластиковому флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЮРОПІЕН ІДЖІПШЕН ФАРМАС'ЮТІКАЛ ІНДАСТРІЗ /
EUROPEAN EGYPTIAN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Амрія
Км 25, Алекс - Каїр Дезерт Роуд, Александрія, Єгипет/Amriya Km 25, Alex-Cairo Desert
Road, Alexandria, Egypt.

Дата останнього перегляду. 18.11.2015.