ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВІРСО
(VIRSO)

***Склад*:**
діюча речовина: софосбувір;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 400 мг софосбувіру;
допоміжні речовини: манітол 60 (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; оболонка таблетки: Opadry II Blue (85F505068).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: блакитні капсулоподібної двоопуклої форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «400» з одного боку та гладкі з іншого.

Фармакотерапевтична група.
Противірусні засоби для системного застовування. Противірусні засоби прямої дії. Противірусні засоби для лікування вірусу гепатиту С (HCV).
Код АТХ J05A P08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Противірусна дія
В аналізах реплікації HCV величини ефективної концентрації (EC_{50}) суфосбувіру проти повнорозмірних репліконів генотипів 1a, 1b, 2a, 3a та 4a становили 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 та 0,04 мкМ відповідно, а величини EC_{50} софосбувіру проти гібридних репліконів 1b, які кодують NS5B з генотипу 2b, 5a чи 6a, становили від 0,014 до 0,015 мкМ. Середня ± SD EC_{50} 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 та 3.

Наявність 40 % сироватки крові людини не мала впливу на противірусну дію софосбувіру на HCV.

Стійкість

Клітинна культура. Реплікони HCV зі зниженою чутливістю до софосбувіру було вибрано у культурі клітини для багатьох генотипів, включаючи 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a та 6a. Знижена чутливість до софосбувіру була пов'язана з первинною NS5B заміною S282T в усіх генотипах репліконів аналізу. Направлений мутагенез заміни S282T у репліконах 8 генотипів забезпечив 2-18-кратне зниження чутливості до софосбувіру та зменшення можливості вірусної реплікації на 89-99 % порівняно з відповідним диким типом. У біохімічних аналізах рекомбінант NS5B полімерази з генотипів 1b, 2a, 3a та 4a, який виражає заміну S282T, показав знижену чутливість до GS-461203 порівняно з відповідними дикими типами.

Клінічні дослідження. В об'єднаному аналізі з 991 пацієнта, які приймали софосбувір у фазі 3 дослідження, 226 пацієнтів пройшли відбір для аналізу стійкості щодо вірусологічної неефективності та раннього припинення прийому препарату, вони мали РНК HCV >1000 МО/мл. Після початкові послідовності NS5B були доступні для 225 з 226 пацієнтів з даними глибокого секвенування (відсів аналізу 1 %) від 221 із цих пацієнтів. Заміну S282T, пов'язану зі стійкістю до софосбувіру, не було виявлено в жодного з цих пацієнтів при глибокому секвенуванні або секвенуванні популяції. Заміну S282T в NS5B було виявлено в одного пацієнта, який отримував монотерапію Вірсо у фазі 2 дослідження. Цей пацієнт мав <1 % HCV S282T на початковій стадії та S282T (>99 %) на четвертому тижні після лікування, що дало 13.5 кратну зміну в EC_{50} софосбувіру та зменшило можливість вірусної реплікації. Заміна S282T повернулася до дикого типу за наступні 8 тижнів і її більше не було виявлено глибоким секвенуванням на 12 тижні після лікування.

Дві заміни NS5B, – L159F і V321A було виявлено у повторних зразках, взятих після лікування, з багатьох генотипів 3 пацієнтів, інфікованих HCV у фазі 3 клінічних досліджень. Жодної зміни фенотипної чутливості до софосбувіру або рибавірину не було виявлено в ізольованих пацієнтів з цими замінами. До того ж заміни S282R та L320 було виявлено під час лікування глибоким секвенуванням у пацієнта до пересадки з частковим реагуванням на лікування. Клінічна важливість цих відкриттів невідома.

Вплив вихідних поліморфізмів HCV на результат лікування

Вихідні послідовності NS5B було отримано для 1292 пацієнтів у фазі 3 дослідження за допомогою секвенування популяції, і заміну S282T не було виявлено в жодного пацієнта з наявністю вихідної послідовності. Під час оцінювання аналізу впливу вихідних поліморфізмів на результат оцінювання не було виявлено статистично значного зв'язку між наявністю варіанту NS5B HCV на початку та після лікування.

Перехресна стійкість

Реплікони HCV, які виражають заміну S282T, пов'язану зі стійкістю до софосбувіру, були повністю чутливими до інших класів противірусних агентів HCV. Софосбувір зберігав активність проти замін NS5B, – L159F і L320F, пов'язаних зі стійкістю до інших інгібіторів нуклеозиду. Софосбувір був повністю активним проти замін, пов'язаних зі стійкістю до інших противірусних засобів прямої дії з різними механізмами дії, як-от ненуклеозидні інгібітори NS5B, інгібітори протеази NS3 та інгібітори NS5A.

Фармакокінетика.
Софосбувір – нуклеотидна депо-форма, яка інтенсивно бере участь в обміні речовин. Активний метаболіт формується у гепатоцитах та не виявляється у плазмі крові. Головний (>90 %) метаболіт GS-331007 є неактивним. Він формується секвентними та паралельними шляхами, що ведуть до утворення активного метаболіту.

Абсорбція
Фармакокінетичні властивості софосбувіру та головного циркулюючого метаболіту GS-331007 оцінювалися у здорових дорослих пацієнтів та пацієнтів із хронічним гепатитом С. Після перорального прийому софосбувір швидко всмоктувався, а найбільшу концентрацію у плазмі крові було виявлено через ~0,5-2 години після прийому дози незалежно від її рівня. Найбільшу концентрацію GS-331007 у плазмі крові було виявлено через 2-4 години після прийому дози. На основі фармакокінетичного аналізу популяції у пацієнтів із генотипами 1-6 інфекція HCV (n = 986), стаціонарна AUC_{0-24} для софосбувіру та GS-331007 була 1010 нг×год/мл і 7200 нг×год/мл відповідно. Щодо здорових пацієнтів (n = 284), то софосбувір і GS-331007 AUC_{0-24} були на 57 % вищим і на 39 % нижчим відповідно ніж у пацієнтів, інфікованих HCV.

Вплив їжі.
Відповідно до умов дієти, прийом однієї дози софосбувіру зі звичайною, з високим вмістом жирів їжею сповільнив швидкість всмоктування софосбувіру. Об'єм всмоктування софосбувіру був збільшений приблизно в 1,8 раза з незначним впливом на максимальну концентрацію. 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 або 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP або 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 400 мг [^{14}C]-софосбувіру у здорових пацієнтів відношення радіоактивності ^{14}C 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 гістидиннуклеотид 1 (HINT1), що супроводжується фосфорилюванням шляхом біосинтезу піримідинового нуклеотиду. Дефосфорилювання призводить до формування метаболіту нуклеозиду GS-331007, який неможливо ефективно рефосфорилювати та якому бракує активності антитіл до HCV *in vitro*. Софосбувір та

GS-331007 не є субстратами чи інгібіторами ензиму UGT1A1 або CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, та CYP2D6.
Після однієї пероральної дози 400 мг [^{14}C]-софосбувіру, софосбувіру та GS-331007, що відповідають за приблизно 4 та >90 % систематичного впливу матеріалів-похідних препарату (сума AUC софосбувіру та його метаболітів, скоригована на молекулярну масу) відповідно.

Виведення з організму
Після однієї пероральної дози 400 мг [^{14}C]-софосбувіру середнє виведення дози в середньому становило 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. У середньому період напіврозпаду софосбувіру та GS-331007 тривав 0,4 та 27 години 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 до доз при прийомі 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 у 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
Фармакокінетику софосбувіру було досліджено у пацієнтів, не інфікованих HCV, зі слабким (рШКФ ≥50 і <80 мл/хв/1,73 м^2), середнім (рШКФ ≥30 і <50 мл/хв/1,73 м^2), важким порушенням функції нирок (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) та пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, яка потребує гемодіалізу, після прийому однієї дози 400 мг софосбувіру. Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (рШКФ >80 мл/хв/1,73 м^2) $AUC_{0\text{-inf}}$ софосбувіру була на 61 %, 107 % та 171 % більша у разі слабкого, середнього та важкого порушення, $AUC_{0\text{-inf}}$ GS-331007 була на 55 %, 88 % і 451 % більша відповідно. У пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальним функціонуванням нирок $AUC_{0\text{-inf}}$ софосбувіру була на 28 % більша у разі прийому дози софосбувіру за 1 годину до гемодіалізу і більша на 60 %, коли дозу приймали за 1 годину після нього. $AUC_{0\text{-inf}}$ GS-331007 у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю неможливо достовірно визначити. Хоча дані вказують на вплив GS-331007 як мінімум у 10 і 20 разів більший у разі хронічної ниркової недостатності порівняно зі здоровими пацієнтами, якщо Вірсо приймали за 1 годину до і через 1 годину після гемодіалізу відповідно.
Гемодіаліз може ефективно вивести (53 % коефіцієнт очищення) головний циркулюючий метаболіт GS-331007. Під час 4-годинної процедури гемодіалізу було виведено приблизно

18 % прийнятої дози. Для пацієнтів із легким і середнім порушенням нирок не потрібне коригування дози. Безпеку Вірсо не було оцінено для пацієнтів із важким порушенням функції нирок або хронічною нирковою недостатністю (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Печінкова недостатність

Фармакокінетика софосбувіру вивчалась після семиденного застосування 400 мг дози софосбувіру пацієнтами, інфікованими HCV, із середньою і важкою печінковою недостатністю (клас B та C за класифікацією Чайлда-П'ю-Туркота). Порівняно з пацієнтами з нормальним функціонуванням печінки AUC_{0-24} софосбувіру була на 126 % та 143 % більша у разі середньої та важкої печінкової недостатності, а AUC_{0-24} GS-331007 була на 18 % та 9 % більша відповідно. Популяційний фармакокінетичний аналіз з участю пацієнтів, інфікованих HCV, показав, що цироз не мав клінічного ефекту на вплив софосбувіру та GS-331007. Для пацієнтів із легким, середнім та важким порушенням функції печінки не рекомендовано коригувати дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетичний/фармакодинамічний зв'язок

Ефективність у плані швидкої вірусної реакції виявилася пов'язаною з впливом софосбувіру та GS-331007. Проте жоден із цих показників не був обраний як загальний сурогатний маркер ефективності (SVR12) за терапевтичної дози 400 мг.

Дані доклінічних досліджень безпеки.

У ході повторних досліджень токсичності дози на щурах та собаках високі дози діастереоізомерної (1:1) суміші негативно впливали на печінку (собака) та серце (щур) та спричиняли негативні шлунково-кишкові реакції (собака). Вплив софосбувіру не можна було виявити у ході досліджень на гризунах, імовірно, через високу активність естераз, хоча доза основного метаболіту GS-331007, яка мала негативний вплив, була в 29 разів (щур) та 123 рази (собака) більшою за 400 мг софосбувіру. Жодних порушень печінки чи серця не було виявлено під час дослідження хронічної токсичності у разі впливу, в 9 разів (щур) та 27 разів (собака) більшому, ніж клінічний вплив.

Софосбувір не був генотоксичним у тестах *in vitro* чи *in vivo*, у т.ч. на бактеріальну мутагенність, хромосомну аберацію, із використанням периферійних лімфоцитів крові людини та мікронуклеарних аналізів мишей *in vivo*.

Дослідження канцерогенності на мишах та щурах не виявили потенціалу канцерогенності софосбувіру у разі застосування в дозах до 600 мг/кг/добу для мишей та 750 мг/кг/добу для щурів. Вплив GS-331007 у цих дослідженнях був до 30 разів (миші) та 15 разів (щурі) більшим, ніж клінічний вплив 400 мг софосбувіру.

Софосбувір не впливав на життєздатність ембріона-плода чи фертильність щурів та не був тератогенним для щурів та кролів згідно з дослідженнями розвитку. Жодних негативних впливів на поведінку, розмноження або розвиток потомства у щурів не було виявлено. У ході дослідження кролів вплив софосбувіру був у 9 разів більшим, ніж очікуваний клінічний вплив. У ході дослідження щурів не вдалося з'ясувати вплив софосбувіру, але вплив на основі головного людського метаболіту коливався у межах від 8 до 28 разів більших, ніж клінічний вплив 400 мг софосбувіру.

Речовини-похідні софосбувіру проникали через плаценту вагітних щурів та у молоко щурів під час лактації.

Клінічні характеристики.

Показання.
Вірсо застосовують в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування хронічного гепатиту С (СНС) дорослим пацієнтам (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливі заходи безпеки»).
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 до інших компонентів лікарського засобу.

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

Особливі заходи безпеки.

Особливі застереження
Вірсо не рекомендовано застосовувати як монотерапію та слід призначати у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування інфекції вірусом гепатиту С. У разі переривання застосування інших лікарських засобів у комбінації з Вірсо прийом Вірсо слід також припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Перш ніж розпочати лікування Вірсо, слід ознайомитися з переліком лікарських засобів, які можна призначати разом з цим препаратом.

Важка брадикардія і блокада серця
У разі застосування Вірсо в комбінації з іншими антивірусними препаратами прямої дії (АППД) (включаючи даклатасвір, сімепревір та ледіпасвір) і паралельно з аміодароном разом із іншими лікарськими засобами, що знижують частоту серцевих скорочень, чи без них були зафіксовані випадки важкої брадикардії і блокади серця. Механізм дії встановлений не був.
Супутнє застосування аміодарону було обмеженим через клінічне випробування софосбувіру та АППД. Можливе виникнення загрози для життя, тому аміодарон рекомендується лише тим пацієнтам, які приймають Вірсо з іншими АППД, які не переносять інші курси лікування аритмії або яким вони протипоказані.
Пацієнти, які приймають бета-блокатори, пацієнти із супутніми серцевими захворюваннями та/або із прогресуючими захворюваннями печінки можуть мати підвищений ризик брадикардії при одночасному призначенні аміодарону.
Якщо супутнє застосування аміодарону вважається необхідним, за пацієнтами, які починають приймати препарати Вірсо та інші АППД, рекомендується постійний нагляд. Якщо у пацієнта виявлено високий ризик брадіаритмії, за ним необхідний безперервний нагляд протягом 48 годин у відповідних клінічних умовах.

Через те що аміодарон має тривалий період напіврозпаду, пацієнтам, які припинили приймати аміодарон за декілька місяців до цього і мають розпочати прийом Вірсо у комбінації з іншими АППД, також слід забезпечити належний нагляд.
Усіх пацієнтів, які приймають Вірсо з іншими АППД в комбінації з аміодароном та іншими лікарськими засобами, що знижують частоту серцевих скорочень, або без них слід попередити про симптоми брадикардії і блокади серця. Їм також слід рекомендувати негайно звернутися за медичною консультацією у разі появи вказаних симптомів.
Пацієнти з 1, 4, 5 і 6 генотипами інфекції HCV, які вже пройшли лікування
Дію Вірсо на пацієнтів з 1, 4, 5 і 6 генотипами інфекції HCV, які пройшли лікування, не вивчали. Тому оптимальну тривалість лікування цієї популяції не встановлено (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакодинаміка»).
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, у яких наявний один і більше факторів, історично пов'язаних з меншою швидкістю реагування на лікування на основі інтерферону (виражений фіброз/цироз, високі початкові концентрації вірусу, негроїдна раса, IL28B, окрім генотипу CC).

Пацієнти з 5 або 6 генотипами інфекції HCV, які пройшли лікування
Дані щодо застосування Вірсо пацієнтам із 5 і 6 генотипами інфекції HCV, які пройшли лікування, дуже обмежені (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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 Вірсо у фазі 3 дослідження не було вивчено (див. розділ «Фармакодинаміка»). 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 у лікуванні.

Одночасне застосування з іншими антивірусними препаратами прямої дії проти HCV
Вірсо можна застосовувати одночасно з іншими антивірусними лікарськими засобами прямої дії, лише якщо на основі доступних даних вважається, що їхня ефективність переважає ризики. Даних на підтримку одночасного застосування Вірсо та телапревіру або боцепревіру немає. Спільне застосування не рекомендоване (також див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність і застосування паралельно з рибавірином
У разі застосування Вірсо в комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа-2/рибавірином жінкам репродуктивного віку або їхнім партнерам чоловічої статі необхідно використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування, а також у період після завершення лікування, як рекомендовано в інструкції для медичного застосування рибавірину. Додаткову інформацію див. у інструкції для медичного застосування рибавірину.

Застосування з помірними індукторами Р-глікопротеїну
Лікарські засоби, що є помірними індукторами Р-глікопротеїну в кишечнику (такі як окскарбазепін і модафініл), можуть зменшити концентрацію софосбувіру у плазмі крові, що спричинить зниження терапевтичного ефекту Вірсо. Не рекомендується застосовувати такі

лікарські засоби одночасно з Вірсо (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції нирок
Безпеку Вірсо для пацієнтів із гострою нирковою недостатністю (рШКД <30 мл/хв/1,73 м^2) або хронічною нирковою недостатністю, які потребують гемодіалізу, не було оцінено. Також не було встановлено належної дози. У разі застосування Вірсо в комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа-2/рибавірином також див. інструкцію щодо рибавірину для пацієнтів з кліренсом креатиніну (CrCl) <50 мл/хв (також див. розділ «Фармакокінетика»).

Коінфекція HCV/HBV (вірус гепатиту B)
Під час або після лікування АППД були повідомлення про випадки реактивації вірусу гепатиту В (HBV), деякі з яких були летальними. Перед початком лікування всім пацієнтам слід провести скринінг на предмет наявності HBV, тому вони мають бути під наглядом та підлягають лікуванню відповідно до поточних клінічних настанов.

Дитяча популяція
Вірсо не рекомендовано застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки для цієї популяції безпеку та ефективність не було встановлено.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Софосбувір – депо-форма нуклеотиду. Після застосування Вірсо софосбувір швидко всмоктується та підлягає інтенсивному першочерговому метаболізму у печінці і шлунку. Гідролітичний розпад депо-форми у клітині, каталізований у т.ч. ензимами, карбоксилестеразою 1, та послідовна фосфориляція, каталізована нуклеотидними кіназами, спричиняють утворення фармакологічно активного трифосфату, аналогового уридиннуклеозиду. Основний неактивний циркулюючий метаболіт GS-331007, який відповідає за більш ніж 90 % системної дії матеріалів-похідних препарату, формується послідовними та паралельними шляхами до формування активного метаболіту. Вихідний софосбувір відповідає за системну дію приблизно 4 % матеріалів-похідних препарату (див. «Фармакокінетика»). У фармакологічних клінічних дослідженнях велося спостереження за софосбувіром і GS-331007 з метою фармакокінетичного аналізу.
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 у шлунку (наприклад рифампіцин, рифабутин, звіробій звичайний, карбамазепін, фенобарбітал і фенітоїн), можуть зменшити концентрацію софосбувіру у плазмі крові, що спричинить зниження терапевтичного ефекту Вірсо. Тому їх прийом із Вірсо протипоказаний (див. розділ «Особливі заходи безпеки»). Лікарські засоби, що є помірними індукторами Р-глікопротеїну у кишечнику (такі як окскарбазепін і модафініл), можуть зменшити концентрацію софосбувіру у плазмі крові, що спричинить зниження терапевтичного ефекту Вірсо. Не рекомендується застосовувати такі лікарські засоби одночасно з Вірсо (див. розділ «Особливі заходи безпеки»). Одночасне застосування Вірсо з препаратами, які є інгібіторами Р-глікопротеїну та/або BCRP, може спричинити підвищення концентрації софосбувіру у плазмі крові без підвищення концентрації GS-331007 у плазмі, тому Вірсо 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.

Шлях метаболічної активації софосбувіру у клітині опосередкований загалом низьким утворенням зв'язків та ефективним гідролізом, а також шляхами нуклеотидної фосфореляції, які навряд чи піддаються впливу супутніх лікарських засобів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти, що застосовують антагоністи вітаміну К

Оскільки під час лікування препаратом Вірсо може змінитися функція печінки, рекомендується здійснювати ретельний моніторинг значень Міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ).

Інші види взаємодій

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

Таблиця 1 Взаємодія між Вірсо та іншими лікарськими засобами

Препарат згідно з терапевтичним призначенням	**Вплив на препарат. Середнє співвідношення (90 % довірчий інтервал) для AUC, $C_{макс.}$, $C_{мін.}$[a,b]**	**Рекомендації для застосування з Вірсо**
АНАЛЕПТИКИ		
Модафініл	Взаємодію не було вивчено. *Очікується:* ↓ Софосбувір ↔ GS-331007	Очікується, що при одночасному застосуванні Вірсо з модафінілом концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Вірсо. Таке одночасне застосування не рекомендується.
АНТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
Аміодарон	Взаємодію не було вивчено.	Застосовувати лише у разі відсутності альтернативних видів лікування. У разі застосування з Вірсо та іншим АППД (див. «Особливі заходи безпеки» і «Побічні реакції») рекомендується постійний нагляд.
АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Антагоністи вітаміну К	Взаємодію не було вивчено.	При застосуванні всіх антагоністів вітаміну К рекомендується ретельно моніторити МНВ. Це пов'язано зі змінами у функції печінки під час лікування препаратом Вірсо.
АНТИКОНВУЛЬСАНТИ		
Карбамазепін Фенобарбітал Фенітоїн	Взаємодію не було вивчено. *Очікується:* ↓ Софосбувір ↔ GS-331007	Протипоказано застосовувати Вірсо разом із карбамазепіном, фенобарбіталом і фенітоїном – сильними індукторами Р-глікопротеїну у кишечнику (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
Окскарбазепін	Взаємодію не було вивчено. *Очікується:* ↓ Софосбувір ↔ GS-331007	Очікується, що у разі одночасного застосування Вірсо з окскарбазепіном концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Вірсо. Не рекомендується їх одночасне

Препарат згідно з терапевтичним призначенням	Вплив на препарат. Середнє співвідношення (90 % довірчий інтервал) для AUC, $C_{макс.}$, $C_{мін.}$[a,b]	Рекомендації для застосування з Вірсо
		застосування (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЗАСОБИ		
Рифампіцин[f] (одноразова доза 600 мг)	Софосбувір ↓ $C_{макс.}$ 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) $C_{мін.}$ (NA) GS-331007 ↔ $C_{макс.}$ 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) $C_{мін.}$ (NA)	Протипоказано застосовувати Вірсо разом із рифампіцином – сильним індуктором Р-глікопротеїну у кишечнику (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
Рифабутин Рифапентин	Взаємодію не було вивчено. *Очікується:* ↓ Софосбувір ↔ GS-331007	Протипоказано застосовувати Вірсо разом із рифабутином – сильним індуктором Р-глікопротеїну у кишечнику (див. розділ «Особливі заходи безпеки»). Очікується, що у разі одночасного застосування Вірсо з рифапентином концентрація софосбувіру зменшиться, що спричинить послаблення терапевтичного ефекту Вірсо. Таке одночасне застосування не рекомендується.
РОСЛИННІ ДОБАВКИ		
Звіробій звичайний *(Hypericum perforatum)*	Взаємодію не було вивчено. *Очікується:* ↓ Софосбувір ↔ GS-331007	Вірсо протипоказано приймати зі звіробоєм звичайним, що є сильним індуктором Р-глікопротеїну у кишечнику (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HCV: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ HCV		
Боцепревір (BOC) Телапревір (TPV)	Взаємодію не було вивчено. *Очікується:* ↑ Софосбувір (TPV) ↔ Софосбувір (BOC) ↔ GS-331007 (TPV або BOC)	Щодо взаємодії Вірсо з боцепревіром або телапревіром немає інформації.
НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон[f] (терапія утримання на метадоні [30-130 мг/добу])	R-метадон ↔ $C_{макс.}$ 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ $C_{мін.}$ 0,94 (0,77, 1,14) S-метадон	Якщо софосбувір та метадон приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані метадону.

Препарат згідно з терапевтичним призначенням	**Вплив на препарат. Середнє співвідношення (90 % довірчий інтервал) для AUC, $C_{макс.}$, $C_{мін.}$[a,b]**	**Рекомендації для застосування з Вірсо**
	↔ $C_{макс.}$ 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ $C_{мін.}$ 0,95 (0,74, 1,22) Софосбувір ↓ $C_{макс.}$ 0,95[c] (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30[c] (1,00, 1,69) $C_{мін.}$ (NA) GS-331007 ↓ $C_{макс.}$ 0,73[c] (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04[c] (0,89, 1,22) $C_{мін.}$ (NA)	
ІМУНОДЕПРЕСАНТИ		
Циклоспорин[e] (одноразова доза 600 мг)	Циклоспорин ↔ $C_{макс.}$ 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) $C_{мін.}$ (NA) Софосбувір ↑ $C_{макс.}$ 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) $C_{мін.}$ (NA) GS-331007 ↓ $C_{макс.}$ 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20) $C_{мін.}$ (NA)	Якщо софосбувір та циклоспорин приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані циклоспорину.
Такролімус[e] (одноразова доза 5 мг)	Такролімус ↓ $C_{макс.}$ 0,73 (0,59, 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84, 1,40) $C_{мін.}$ (NA) Софосбувір ↓ $C_{макс.}$ 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) $C_{мін.}$ (NA) GS-331007 ↔ $C_{макс.}$ 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13) $C_{мін.}$ (NA)	Якщо софосбувір та такролімус приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані такролімусу.

Препарат згідно з терапевтичним призначенням	**Вплив на препарат. Середнє співвідношення (90 % довірчий інтервал) для AUC, $C_{макс.}$, $C_{мін.}$[a,b]**	**Рекомендації для застосування з Вірсо**
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HIV: ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ		
Ефавіренц[f] (600 мг раз на добу)[d]	Ефавіренц ↔ $C_{макс.}$ 0,95 (0,85, 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91, 1,03) ↔ $C_{мін.}$ 0,96 (0,93, 0,98) Софосбувір ↓ $C_{макс.}$ 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) $C_{мін.}$ (NA) GS-331007 ↓ $C_{макс.}$ 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) $C_{мін.}$ (NA)	Якщо софосбувір та ефавіренц приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані ефавіренцу.
Емтрицитабін[f] (200 мг раз на добу)[d]	Емтрицитабін ↔ $C_{макс.}$ 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,05) ↔ $C_{мін.}$ 1,04 (0,98, 1,11) Софосбувір ↓ $C_{макс.}$ 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) $C_{мін.}$ (NA) GS-331007 ↓ $C_{макс.}$ 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) $C_{мін.}$ (NA)	Якщо софосбувір та емтрицитабін приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані емтрицитабіну.
Тенофовір дизопроксил фумарат[f] (300 мг раз на добу)[d]	Тенофовір ↑ $C_{макс.}$ 1,25 (1,08, 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91, 1,05) ↔ $C_{мін.}$ 0,99 (0,91, 1,07) Софосбувір ↓ $C_{макс.}$ 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) $C_{мін.}$ (NA) GS-331007 ↓ $C_{макс.}$ 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92)	Якщо софосбувір та тенофовір дизопроксил фумарат приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Препарат згідно з терапевтичним призначенням	**Вплив на препарат. Середнє співвідношення (90 % довірчий інтервал) для AUC, $C_{макс.}$, $C_{мін.}$[a,b]**	**Рекомендації для застосування з Вірсо**
	$C_{мін.}$ (NA)	
Рилпівірин[f] (25 мг раз на добу)	Рилпівірин ↔ $C_{макс.}$ 1,05 (0,97, 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,09) ↔ $C_{мін.}$ 0,99 (0,94, 1,04) Софосбувір ↑ $C_{макс.}$ 1,21 (0,90, 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,27) $C_{мін.}$ (NA) GS-331007 ↔ $C_{макс.}$ 1,06 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,04) $C_{мін.}$ (NA)	Якщо софосбувір та рилпівірин приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані рилпівірину.
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HIV: ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ HIV		
Дарунавір, підсилений ритонавіром[f] (800/100 мг раз на добу)	Дарунавір ↔ $C_{макс.}$ 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ $C_{мін.}$ 0,86 (0,78, 0,96) Софосбувір ↑ $C_{макс.}$ 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) $C_{мін.}$ (NA) GS-331007 ↔ $C_{макс.}$ 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30) $C_{мін.}$ (NA)	Якщо софосбувір та дарунавір (підсилений ритонавіром) приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані дарунавіру.
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ HIV: ІНГІБІТОРИ ІНТЕГРАЗИ		
Ралтегравір[f] (400 мг два рази на добу)	Ралтегравір ↓ $C_{макс.}$ 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ $C_{мін.}$ 0,95 (0,81, 1,12) Софосбувір ↔ $C_{макс.}$ 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) $C_{мін.}$ (NA) GS-331007	Якщо софосбувір та ралтегравір приймати одночасно, не потрібно коригувати дозу ані софосбувіру, ані ралтегравіру.

Препарат згідно з терапевтичним призначенням	Вплив на препарат. Середнє співвідношення (90 % довірчий інтервал) для AUC, $C_{макс.}$, $C_{мін.}$[a,b]	Рекомендації для застосування з Вірсо
	↔ $C_{макс.}$ 1,09 (0,99, 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08) $C_{мін.}$ (NA)	
ПЕРОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/ етинілестрадіол	Норгестромін ↔ $C_{макс.}$ 1,06 (0,93, 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92, 1,20) $C_{мін.}$ (NA) Норгестрел ↔ $C_{макс.}$ 1,18 (0,99, 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98, 1,44) $C_{мін.}$ (NA) Етинілестрадіол ↔ $C_{макс.}$ 1,14 (0,96, 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93, 1,25) $C_{мін.}$ (NA)	Якщо софосбувір та норгестимат/етинілестрадіол приймати 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 одночасно, з/без софосбувіру та середнє співвідношення софосбувіру та GS-331007 з/без лікарського засобу, що застосовується одночасно. Жодного впливу = 1,00.

[b] Усі дослідження лікарської взаємодії було проведено з участю здорових добровольців.

[c] Порівняння ґрунтується на історичному контролі.

[d] Застосовується як Atripla.

[e] Межа біоеквівалентності 80-125 %.

[f] Межа еквівалентності 70-143 %.

Особливості застосування.

Жінки репродуктивного віку/засоби контрацепції для чоловіків і жінок

У разі застосування Вірсо 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. Було виявлено значний тератогенний та/або ембріональний ефект рибавірину у всіх видів тварин (див. розділ «Особливі заходи безпеки»). Жінкам репродуктивного віку або їхнім партнерам чоловічої статі необхідно використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування, а також у період після лікування, як рекомендовано в інструкції для медичного застосування рибавірину. Додаткову інформацію див. у інструкції для медичного застосування рибавірину.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Даних щодо застосування софосбувіру вагітним жінкам немає або вони обмежені (менше ніж 300 випадків вагітності).
У ході дослідження на тваринах не виявлено прямого або непрямого шкідливого впливу щодо репродуктивної токсичності. У ході дослідження з застосуванням найвищих доз для щурів і кролів жодного впливу на розвиток ембріону не виявлено. Однак неможливо повністю оцінити рівні впливу софосбувіру на щурів відносно впливу на людей у разі рекомендованої клінічної дози.
В якості запобіжного заходу рекомендовано уникати застосування Вірсо у період вагітності.
Однак якщо разом із софосбувіром застосовувати рибавірин, слід дотримуватися протипоказань щодо застосування рибавірину у період вагітності (також див. інструкцію щодо застосування рибавірину).

Годування груддю
Невідомо про можливість софосбувіру та його метаболітів проникати у грудне молоко людини.
Наявні фармакокінетичні дані щодо тварин вказуються на виведення метаболітів із молоком.
Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Таким чином, Вірсо не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

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

Спосіб застосування та дози.
Застосування Вірсо слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів із СНС.

Дорослі
Рекомендована доза – 400 мг у формі таблетки, яку слід приймати перорально 1 раз на добу під час прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).
Вірсо слід застосовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами. Не рекомендовано проводити монотерапію Вірсо (див. розділ «Фармакодинаміка»). Також див. інструкцію для медичного застосування лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з Вірсо. Рекомендовані для сумісного застосування лікарські засоби та тривалість комплексної терапії Вірсо наведено в таблиці 2.

Таблиця 2 Рекомендовані для сумісного застосування лікарські засоби та тривалість комплексної терапії Вірсо

Популяція пацієнтів*	Терапія	Тривалість лікування
Пацієнти з 1, 4, 5 або 6 генотипом СНС	Вірсо + рибавірин + пегінтерферон альфа-2	12 тижнів[a,b]
	Вірсо + рибавірин Лише для пацієнтів, для яких пегінтерферон альфа-2 є неприйнятним або які мають до нього непереносимість (див. розділ «Особливі заходи безпеки»)	24 тижні
Пацієнти з 2 генотипом СНС	Вірсо + рибавірин	12 тижнів[b]
Пацієнти з 3 генотипом СНС	Вірсо + рибавірин + пегінтерферон альфа-2	12 тижнів[b]
	Вірсо + рибавірин	24 тижні
Пацієнти з СНС, які очікують на трансплантацію печінки	Вірсо + рибавірин	До трансплантації печінки[c]

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

[a] Для пацієнтів з 1 генотипом інфекції HCV, які проходили лікування, немає даних щодо комбінації Вірсо, рибавірину та пегінтерферону альфа-2 (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

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

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

Дозу рибавірину у комбінації з Вірсо слід визначати залежно від маси тіла пацієнта (<75 кг = 1000 мг і ≥75 кг = 1200 мг) та застосовувати перорально двома роздільними дозами під час прийому їжі.

Інформацію щодо сумісного застосування з іншими антивірусними препаратами прямої дії проти HCV див. у розділі «Особливі заходи безпеки».

Коригування дози

Не рекомендовано знижувати дозу Вірсо.

Якщо софосбувір застосовувати 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 зменшити дозу та/або припинити застосування пегінтерферону альфа-2, див. в інструкції для медичного застосування пегінтерферону альфа-2.

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

Таблиця 3 Рекомендації щодо коригування дози рибавірину у разі сумісного застосування з Вірсо

Дані лабораторних аналізів	Зменшити дозу рибавірину до 600 мг/добу, якщо:	Припинити застосування рибавірину, якщо:
Рівень гемоглобіну у пацієнтів, які не мають хвороб серця	<10 г/дл	<8,5 г/дл
Рівень гемоглобіну у 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 при клінічних проявах 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 Вірсо прийом Вірсо слід також припинити (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Пацієнти літнього віку

Коригування дози для пацієнтів літнього віку не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із легким і середнім порушенням функції нирок не потрібне коригування дози Вірсо. Безпека та відповідне дозування Вірсо не встановлені для пацієнтів із гострою нирковою недостатністю (розрахована швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] <30 мл/хв/1,73 м^2) або термінальною стадією ниркової недостатності, що потребують гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність

Коригування дози Вірсо не потрібне для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого, середнього та високого ступеня (клас А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю-Туркота [CPT]) (див. розділ «Фармакокінетика»). Безпека та ефективність Вірсо для пацієнтів із декомпенсованим цирозом не встановлені.

Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки

Тривалість застосування Вірсо для пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки, повинна регулюватися оцінкою потенційної ефективності та ризиків для окремого пацієнта (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Особи з трансплантованою печінкою

Особам із трансплантованою печінкою рекомендується приймати Вірсо у комбінації з рибавірином протягом 24 тижнів. Починати прийом рибавірину з дози 400 мг і застосовувати перорально двома окремими дозами під час прийому їжі. Якщо початкова доза рибавірину переноситься добре, її можна поступово збільшити до максимальної 1000-1200 мг на добу (1000 мг для пацієнтів з масою тіла <75 кг і 1200 мг для пацієнтів з масою тіла ≥75 кг). Якщо

початкова доза рибавірину переноситься погано, її слід зменшити відповідно до клінічних показань з урахуванням рівня гемоглобіну.

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 (див. розділ «Фармакодинаміка»).
Пацієнтів слід повідомити, що якщо впродовж 2 годин після прийому дози виникне блювання, слід прийняти ще одну таблетку. Якщо блювання виникне більше ніж через 2 години після прийому таблетки, приймати додаткову дозу не потрібно. Ці рекомендації ґрунтуються на кінетиці поглинання софосбувіру та GS-331007, що вказує на те, що більша частина дози поглинається впродовж 2 годин після її прийому.
Пацієнтів слід повідомити про те, що якщо вони пропустять дозу і після цього пройде 18 годин, пацієнт повинен негайно прийняти пропущену таблетку, а потім прийняти таблетку у звичний час. Якщо пройшло більше 18 годин, слід прийняти наступну дозу у звичний час, не подвоюючи її.

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

Передозування.
Максимальна зафіксована доза софосбувіру відповідає одній надтерапевничній дозі 1200 мг, яку призначали 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 у терапевтичних групах, де приймали плацебо або 400 мг софосбувіру. Наслідки прийому більших доз невідомі.
У разі передозування Вірсо антидоту немає. У разі передозування слід оглянути пацієнта на наявність токсичних проявів. Лікування від передозування Вірсо полягає у 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-годинна процедура гемодіалізу вивела 18 % прийнятої дози.

Побічні реакції.

Короткий огляд профілю безпеки
Під час лікування софосбувіром у комбінації з рибавірином або з пегінтерфероном альфа-2 і рибавірином найчастіше фіксувалися побічні реакції на лікарський засіб, що відповідали очікуваним за результатами дослідження безпечності препаратів софосбувір і пегінтерферон альфа-2, причому частота або серйозність побічних реакцій не підвищувалася.
Оцінювання побічних реакцій здійснюється на основі сукупності даних, отриманих під час фази 3 клінічних досліджень (як контрольовані, так і неконтрольовані).
Частка пацієнтів, які припинили курс лікування через побічні реакції, становила 1,4 % для пацієнтів, які приймали плацебо, 0,5 % для пацієнтів, які приймали софосбувір + рибавірин протягом 12 тижнів, 0 % для пацієнтів, які приймали софосбувір + рибавірин протягом 16 тижнів, 11,1 % для пацієнтів, які приймали пегінтерферон альфа-2 + рибавірин протягом

24 тижнів, і 2,4 % для пацієнтів, які приймали софосбувір + пегінтерферон альфа-2 + рибавірин протягом 12 тижнів.

Дія Вірсо досліджувалася головним чином у комбінації з рибавірином разом із пегінтерфероном альфа-2 або без нього. У зв'язку з цим не було встановлено жодних побічних реакцій, спричинених власне софосбувіром. Серед пацієнтів, які приймали софосбувір і рибавірин або софосбувір, рибавірин і пегінтерферон альфа-2, найпоширенішими були такі побічні реакції як втома, головний біль, нудота і безсоння.

У разі застосування софосбувіру в комбінації з рибавірином або в комбінації з пегінтерфероном альфа-2 і рибавірином були виявлені зазначені нижче побічні реакції (таблиця 4). Побічні реакції зазначені нижче за класами систем органів тіла та частотою. Класифікація частоти: дуже часто (≥1/10), часто (від <1/10 до ≥1/100), нечасто (від <1/100 до ≥1/1000), поодинокі (від <1/1000 до ≥1/10000) або рідко (<1/10000).

Таблиця 4 Побічні реакції, пов'язані з прийомом софосбувіру у комбінації з рибавірином або пегінтерфероном альфа-2 та рибавірином

Частота	**SOF[a] + RBV[b]**	**SOF + PEG[c] + RBV**
Інфекції та паразитарні інвазії		
часто	ринофарингіт	
З боку кровоносної та лімфатичної систем		
дуже часто	знижений гемоглобін	анемія, нейтропенія, зниження кількості лімфоцитів, зниження кількості тромбоцитів
часто	анемія	
З боку обміну речовин і харчування		
дуже часто		зниження апетиту
часто		зниження маси тіла
Психічні розлади		
дуже часто	безсоння	безсоння
часто	депресія	депресія, хвилювання, збудження
З боку нервової системи		
дуже часто	головний біль	запаморочення, головний біль
часто	порушення уваги	мігрень, погіршення пам'яті, порушення уваги
З боку органів зору		
часто		нечіткість зору
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		
дуже часто		задишка, кашель
часто	задишка, задишка під час фізичних навантажень, кашель	задишка під час фізичних навантажень
З боку шлунково-кишкового тракту		
дуже часто	нудота	діарея, нудота, блювання
часто	неприємні відчуття у животі, запор, диспепсія	запор, сухість у роті, гастроентеральний рефлюкс
З боку печінки та жовчовивідної системи		
дуже часто	підвищений білірубін у крові	підвищений білірубін у крові
З боку шкіри та підшкірних тканин		
дуже часто		висипання, свербіж

Частота	SOF[a] + RBV[b]	SOF + PEG[c] + RBV
часто	облисіння, сухість шкіри, свербіж	облисіння, сухість шкіри
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин		
дуже часто		артралгія, міалгія
часто	артралгія, біль у спині, м'язові спазми, міалгія	біль у спині, м'язові спазми
Системні порушення		
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.

Інші особливі популяції пацієнтів

Коінфекція HIV/HCV
Результати дослідження безпечності препаратів софосбувір і рибавірин пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV аналогічні тим, які було отримано під час фази 3 клінічних досліджень для пацієнтів із моноінфекцією HCV, які проходили лікування софосбувіром і рибавірином.

Пацієнти, які очікують на трансплантацію печінки
Результати дослідження безпечності препаратів софосбувір і рибавірин для пацієнтів із інфекцією HCV, які очікують на трансплантацію печінки, аналогічні тим, які було отримано під час фази 3 клінічних досліджень для пацієнтів, які проходили лікування софосбувіром і рибавірином.

Особи з трансплантованою печінкою
Результати дослідження безпечності препаратів софосбувір і рибавірин для осіб із трансплантованою печінкою з хронічним гепатитом С аналогічні тим, які було отримано під час фази 3 клінічних досліджень для пацієнтів, які проходили лікування софосбувіром і рибавірином (див. розділ «Фармакодинаміка»). У дослідженні 0126 дуже поширеним явищем було зниження рівня гемоглобіну: у 32,5 % (13 з 40) пацієнтів рівень гемоглобіну зменшився до <10 г/дл, а в одного – до <8,5 г/дл. Вісім пацієнтів (20 %) приймали епоетин та/або компонент крові. Через побічну реакцію у 5 пацієнтів (12,5 %) було повністю чи тимчасово припинено або скориговано застосування досліджуваних лікарських засобів.

Опис деяких побічних реакцій

Аритмія серця
У разі застосування софосбувіру у комбінації з іншими АППД (включаючи даклатасвір, симепревір та леді пасвір і паралельно з аміодароном та/або іншими лікарськими засобами, що знижують частоту серцевих скорочень, були зафіксовані випадки важкої брадикардії і блокади серця (див. розділ «Особливі заходи безпеки» і «Побічні реакції»).

Повідомлення про можливі побічні реакції

Після видачі реєстраційного свідоцтва на лікарський засіб важливо повідомляти про його можливі побічні реакції з метою постійного контролю за співвідношенням користі і ризику цього лікарського засобу. Працівникам охорони здоров'я слід повідомляти про будь-які можливі побічні реакції в орган національної системи фармаконагляду.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

Білий флакон із поліетилену високої щільності, закритий алюмінієвою фольгою з поліпропіленовою кришкою для захисту від дітей. Кожен флакон містить 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з осушувачем із силікагелю і поліефірною котушкою. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Страйдс Шасун Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

№ 36/7, Сурагаджакканахаллі, Індлаваді Кросс, Анекал Талук, Бангалор, Карнатака 562106, Індія.

Заявник.

Страйдс Шасун Лімітед.

Місцезнаходження заявника.

201, Девавpата Сектор 17, Ваші, Наві Мумбай – 400 703, Індія.