



Natco Pharma Limited

Regd. Off 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel : +91 40 23547532, Fax : +91 40 23548243

Email: info@natcopharma.co.in
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: LediHep		B.No. : 1900567
Generic Name : Ledipasvir and Sofosbuvir Tablets		Product Code : GSL42ZY
Batch size: 70112 Tablet	Sampling Date: 21/04/2017	Mfg. Date: 04/2017
Qty. Sampled: 1x28 Tablet	Analysis Date: 21/04/2017	Exp. Date: 03/2019
Sampled by: Abdus	Reporting Date: 22/04/2017	A.R. No.: FP/AR/065/17

S.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
1.	Description	Green colored, oval shaped, film-coated tablets debossed with 'SL' on one side and plain on other side.	Green colored, oval shaped, film-coated tablets debossed with 'SL' on one side and plain on other side
2.	Identification a) By HPLC b) By UV	The retention time of the major peak in the chromatogram of the sample preparation should correspond to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay. The UV absorption spectrum of the sample solution and standard solution shall exhibit maxima at the same wavelengths.	The retention time of the major peak in the chromatogram of the sample preparation corresponds to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay. The UV absorption spectrum of the sample solution and standard solution exhibits maxima at the same wavelengths.
3.	Uniformity of dosage units (By content uniformity)	The acceptance value of the first 10 dosage units is less than or equal to L1 (L1 is 15.0 and L2 is 25.0)	2.03 (Sofosbuvir) 2.48 (Ledipasvir)

	PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
Sign			
Name	B N Satwami	Rujtam Alam	Sanjay S. Choudhary
Designation	Officer - Q.C.	Officer Q.C.	Sr manager-ee

Format No.: QCS/004/F04-02

Page No: 1 of 3



Natco Pharma Limited

Regd Off 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel : +91 40 23547532, Fax : +91 40 23548243

Email: info@natcopharma.co.in
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: LediHep		B.No. : 1900567
Generic Name : Ledipasvir and Sofosbuvir Tablets		Product Code : GSL42ZY
Batch size: 70112 Tablet	Sampling Date: 21/04/2017	Mfg. Date: 04/2017
Qty. Sampled: 1x28 Tablet	Analysis Date: 21/04/2017	Exp. Date: 03/2019
Sampled by: Abdus	Reporting Date: 22/04/2017	A.R. No.: FP/AR/065/17

S.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
4.	Average weight per tablet	1030.0 mg \pm 5.0 %	1034.46 mg
5.	Water content (by KF)	Not more than 5.0% w/w	2.15 %w/w
6.	Dissolution (By HPLC)	Not less than 80% (Q) of the labeled amount of Sofosbuvir is dissolved in 45 minutes.	Minimum = 95.4 % Maximum = 98.4 % Average = 97.0 %
	Dissolution (By HPLC)	Not less than 80% (Q) of the labeled amount of Ledipasvir is dissolved in 45 minutes.	Minimum = 95.1 % Maximum = 97.7 % Average = 96.7 %
7.	Assay (By HPLC) Each film coated tablet contains Ledipasvir 90 mg	Not less than 95.0% and not more than 105.0% of the labeled amount of Ledipasvir.	100.6 %
	Sofosbuvir 400 mg	Not less than 95.0% and not more than 105.0% of the labeled amount of Sofosbuvir.	100.8 %

	PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
Sign	<i>[Signature]</i> 22/04/2017	<i>[Signature]</i> 21/04/2017	<i>[Signature]</i> 23/04/2017
Name	B N Patwara	Ruslan Alam	Sanjay S. Chavhan
Designation	Officer. & c.	Officer & c.	Sr manager-ee

Format No.: QCS/004/F04-02

Page No: 2 of 3



Natco Pharma Limited

Regd. Off: 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel : +91 40 23547532, Fax : +91 40 23548243

Email: info@natcopharma.co.in
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: LediHep		B.No. : 1900567
Generic Name : Ledipasvir and Sofosbuvir Tablets		Product Code : GSL42ZY
Batch size: 70112 Tablet	Sampling Date: 21/04/2017	Mfg. Date: 04/2017
Qty. Sampled: 1x28 Tablet	Analysis Date: 21/04/2017	Exp. Date: 03/2019
Sampled by: Abdus	Reporting Date: 22/04/2017	A.R. No.: FP/AR/065/17

S.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
8.	Related impurities (By HPLC)		
	a) Sofosbuvir		
	Any individual impurity	Not more than 0.30 %	0.01 %
	Total impurities	Not more than 1.0 %	0.05 %
	b) Ledipasvir		
	Keto impurity	Not more than 0.8%	Below LOQ* (0.02%)
Any individual unspecified impurity	Not more than 0.20 %	0.02%	
Total impurities	Not more than 1.2 %	0.07%	

Remarks: The product complies as per Specification No. : FP/SPC/008-00

*LOQ = Limit of Quantification

	PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
Sign			
Name	B N Patwari	Ratan	Sanjay S. Chatterjee
Designation	Officer-Q.C.	Officer Q.C.	Sr manager-ell

Format No.: QCS/004/F04-02

Page No: 3 of 3



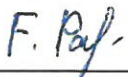


Natco Pharma Limited

Regd. Off: 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel: +91 40 23547532, Fax: +91 40 23548243

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: Velpanat	B.No. : 1900770	
Generic Name : Sofosbuvir and Velpatasvir Tablets	Product Code : GVS23	
Batch size: 98489 Tablets	Sampling Date: 24/10/2017	Mfg. Date: 10/2017
Qty. Sampled: 01 Container	Analysis Date: 24/10/2017	Exp. Date: 09/2019
Sampled by: Abdus	Reporting Date: 24/10/2017	A.R. No.: FP/AR/206/17

S.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
1.	Description	Blue colored, oval shaped, film- coated tablets debossed with 'S' on one side and 'V' on other side.	Blue colored, oval shaped, film- coated tablets debossed with 'S' on one side and 'V' on other side.
2.	Identification a) By HPLC	The retention time of the major peak in the chromatogram of the sample preparation should correspond to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay.	The retention time of the major peak in the chromatogram of the sample preparation corresponds to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay.
	b) By UV	The UV absorption spectrum of the sample solution and standard solution shall exhibit maxima at the same wavelength.	The UV absorption spectrum of the sample solution and standard solution exhibits maxima at the same wavelength.
3.	Uniformity of dosage units (By content uniformity)	The acceptance value of the first 10 dosage units is less than or equal to LI (LI is 15.0 and L2 is 25.0)	2.15 (Sofosbuvir) 3.10 (Velpatasvir)

	PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
Sign			
Designation	A.R. Officer	Q.C. Officer	Senior Manager

Format No.: QCS/004/F04-00

WORKS: PHARMA DIVISION, Kokjhar, Mirza, Kamrup(R), Guwahati, Assam, 781125

Office: +91-362-3230471,472,473

Page 1 of 3



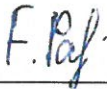


Natco Pharma Limited

Regd. Off: 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel: +91 40 23547532, Fax: +91 40 23548243

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: Velpanat	B.No. : 1900770	
Generic Name : Sofosbuvir and Velpatasvir Tablets	Product Code : GVS23	
Batch size: 98489 Tablets	Sampling Date: 24/10/2017	Mfg. Date: 10/2017
Qty. Sampled: 01 Container	Analysis Date: 24/10/2017	Exp. Date: 09/2019
Sampled by: Abdus	Reporting Date: 24/10/2017	A.R. No.: FP/AR/206/17

S.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
4.	Average weight	1030.0 mg \pm 5.0%	1041.83 mg
5.	Water content	Not more than 5.0% w/w	2.30 %w/w
6.	Dissolution (By HPLC)	Not less than 80% (Q) of the labeled amount of Velpatasvir is dissolved in 30 minutes.	Minimum = 96.7 % Maximum = 97.6 % Average = 97.1%
		Not less than 80% (Q) of the labeled amount of Sofosbuvir is dissolved in 30 minutes.	Minimum = 98.6 % Maximum = 99.5 % Average = 98.9 %
7.	Assay (By HPLC) Each film coated tablet contains Sofosbuvir 400 mg	Not less than 95.0% and Not more than 105.0% of the labeled amount of Sofosbuvir.	102.6 %
	Velpatasvir 100 mg	Not less than 95.0% and Not more than 105.0% of the labeled amount of Velpatasvir.	102.8 %

	PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
Sign			
Designation	A.R. Officer	Q.C. Officer	Senior Manager

Format No.: QCS/004/F04-00

Page 2 of 3

WORKS: PHARMA DIVISION, Kokjhar, Mirza, Kamrup(R), Guwahati, Assam, 781125

Office: +91-362-3230471,472,473

WORKS: PHARMA DIVISION, Kokjhar, Mirza, Kamrup (R),
Guwahati, Assam, 781125, Office: + 91-362-3230471, 472, 473



Natco Pharma Limited

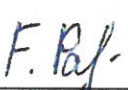


Regd. Off: 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel: +91 40 23547532, Fax: +91 40 23548243

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: Velpanat	B.No. : 1900770	
Generic Name : Sofosbuvir and Velpatasvir Tablets	Product Code : GVS23	
Batch size: 98489 Tablets	Sampling Date: 24/10/2017	Mfg. Date: 10/2017
Qty. Sampled: 01 Container	Analysis Date: 24/10/2017	Exp. Date: 09/2019
Sampled by: Abdus	Reporting Date: 24/10/2017	A.R. No.: FP/AR/206/17

S.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
8.	Degradation Products (% w/w, By HPLC)		
	a) Sofosbuvir		
	Desphenyl impurity	Not more than 0.5 %	Not Detected
	Any individual unspecified impurity	Not more than 0.2 %	0.03 %
	Total impurities	Not more than 1.0 %	0.05 %
	b) Velpatasvir		
	Methoxy methyl Pyrrolidine	Not more than 0.5%	Not Detected
	Impurity- A	Not more than 0.5%	0.07%
	Impurity- E	Not more than 0.5%	0.08 %
	Any individual unspecified impurity	Not more than 0.2%	0.05 %
	Total impurities	Not more than 1.5%	0.41 %

Remarks: The product complies as per Specification No. : FP/SPC/014-01

	PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
Sign			
Designation	A.R. Officer	Q.C. Officer	Senior Manager

Format No.: QCS/004/F04-00

Page 3 of 3

WORKS: PHARMA DIVISION, Kokjhar, Mirza, Kamrup(R), Guwahati, Assam, 781125

Office: +91-362-3230471,472,473

WORKS: PHARMA DIVISION, Kokjhar, Mirza, Kamrup (R),
Guwahati, Assam, 781125, Office: + 91-362-3230471, 472, 473

ДасіНер (даклатасвир)

Инструкция по применению:



ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Противовирусное средство.

Даклатасвир – это ингибитор вирусного (вируса гепатита С) белка NS5A, который используется при репликации вируса гепатита С внутри клеток печени (гепатоцитов) и, таким образом, препятствует поступлению вируса из зараженных гепатоцитов в кровь. Благодаря такому действию, удается предотвратить распространение вируса в организме.

ФАРМАКОДИНАМИКА:

Даклатасвир представляет собой высокоспецифичное средство прямого действия против вируса гепатита С (ВГС) и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Даклатасвир является ингибитором неструктурного белка 5A(NS5A), многофункционального протеина, необходимого для репликации ВГС, и таким образом подавляет два этапа жизненного цикла вируса - репликацию вирусной РНК и сборку вирионов.

СОСТАВ ПРЕПАРАТА DacHeP

DacHeP выпускается в виде таблеток, содержащих 60 мг действующего вещества.

Действующим веществом является **Даклатасвир**.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика:

Даклатасвир представляет собой высокоспецифичное средство прямого действия против вируса гепатита С (ВГС) и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Даклатасвир является ингибитором неструктурного белка 5A(NS5A), многофункционального протеина, необходимого для репликации ВГС, и таким образом подавляет два этапа жизненного цикла вируса - репликацию вирусной РНК и сборку вирионов. На основании данных, полученных *in vitro*, и данных компьютерного моделирования показано, что даклатасвир взаимодействует с N-концом в пределах домена 1 белка, который может вызывать структурные искажения, препятствующие реализации функций белка NS5A.

Установлено, что препарат является мощным пангенотипическим ингибитором комплекса репликации вируса гепатита С генотипов 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a со значениями эффективной концентрации (50 % снижение, EC50) от пиколярных до низких наномолярных.

При клеточных количественных анализах репликонов значения EC50 даклатасвира варьируют от 0,001 до 1,25 нМ при генотипах 1a, 1b, 3a, 4a, 5a и 6a и от 0,034 до 19 нМ при генотипе 2a. Кроме того, даклатасвир ингибирует вирус гепатита С генотипа 2a (JFH-1) при значении EC50, равном 0,020 нМ. При генотипе 1a у инфицированных пациентов, не получавших ранее лечения, однократная доза даклатасвира 60 мг приводит к среднему снижению вирусной нагрузки, измеренной через 24 часа, на 3,2 log₁₀ МЕ/мл.

Исследования на культуре клеток также показали усиление противовирусного действия препарата при совместном применении с интерфероном альфа и ингибиторами протеазы NS3, нуклеозидными ингибиторами ВГС NS5B, нуклеозидными аналогами NS5B.

Со всеми перечисленными группами препаратов не было отмечено антагонизма противовирусного эффекта.

Резистентность в культуре клеток:

Замены аминокислот, вызывающие резистентность к даклтасвиру у генотипов ВГС 1 -б, были выделены в клеточной системе репликона и наблюдались в N-терминальной области 100 аминокислотного остатка NS5A. L31V и Y93H являлись часто наблюдаемыми в генотипе 1b, а замены M28T, L31V/M, Q30E/H/R и Y93C/H/N были часто наблюдаемыми в генотипе 1a.

Единичные замены аминокислот в целом вызывают низкий уровень резистентности (EC50 < 1 нМ для L31V, Y93H) для генотипа 1b и более высокие уровни резистентности для генотипа 1a (до 350 нМ для Y93N). Принципы возникновения резистентности в клинической практике были сходными с принципами возникновения резистентности, наблюдаемыми *in vitro*.

Резистентность в клинических исследованиях:

Эффект исходного полиморфизма ВГС в ответ на терапию

В ходе проведенного исследования связи между естественно возникающими исходными заменами NS5A (полиморфизм) и исходом лечения было установлено, что влияние NS5A полиморфизма зависит от схемы терапии.

Терапия комбинацией препаратов Даклатасвир+Асунапревир

В клинических исследованиях II-III фазы эффективность комбинации Даклатасвир+Асунапревир была снижена у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1 b с исходными заменами NS5A L31и/или Y93H. 40 % (48/119) пациентов с заменами NS5A L31 и/или Y93H достигали устойчивого вирусологического ответа (УВО12) по сравнению с 93 % (686/742) пациентов без данных видов полиморфизма. Исходная распространенность замен NS5A L31 и Y93H составляла 14 %; 4 % - для L31 отдельно, 10 % - для Y93H отдельно и 0,5 % - L31 + Y93H.

Из 127 случаев вирусологической неэффективности при исходной замене NS5A у 16 % была только L31, у 38 % - только Y93H и у 2 % - L31 + Y93H.

Терапия комбинацией препаратов Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин

Из 373 пациентов, которым проводилось секвенирование, в исследовании данной комбинации у 42 пациентов имелись исходные замены, связанные с резистентностью к даклтасвиру. Из данных 42 пациентов 38 достигли УВО12, у 1 пациента была невирусологическая неэффективность и у 3 пациентов наблюдалась вирусологическая неэффективность (у 1 пациента с генотипом 1a имелись замены NS5A-L31M и у 1 - NS5A-Y93F на исходном уровне; у 1 пациента с генотипом 1b имелась замена NS5A- L31M на исходном уровне).

Фармакокинетика:

Фармакокинетические свойства даклтасвира оценивались у взрослых здоровых добровольцев и пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С. После многократного перорального приема даклтасвира в дозировке 60 мг один раз в сутки в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином среднее значение (коэффициент изменчивости, %) максимальной концентрации (C_{max}) даклтасвира составляло 1534 (58) нг/мл, площади под кривой "концентрация-время" (AUC_{0-24ч}) составляло 14122 (70) нг*ч/мл и минимальной концентрации (C_{min}) составляло 232 (83) нг/мл.

Всасывание:

Абсорбция быстрая. Максимальная концентрация даклтасвира наблюдается через 1 -2 часа после приема внутрь. AUC, C_{max} и C_{min} в крови являются дозозависимыми, стабильный уровень даклтасвира в плазме крови наблюдается на 4 день применения препарата при приеме внутрь 1 раз в сутки. Исследования не выявили различий в фармакокинетике препарата у больных гепатитом С и здоровых добровольцев. Исследования *in vitro*, проведенные с человеческими клетками Сасо-2, показали, что даклтасвир является субстратом для Р-гликопротеина (Р- гр). Абсолютная биодоступность препарата составляет 67%.

В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что однократный прием даклатавира 60 мг через 30 мин после приема пищи с высоким содержанием жира (около 1000 Ккал с содержанием жиров около 50 %) снижает *C_{max}* препарата в крови на 28% и AUC на 23%.

Прием препарата после легкого приема пищи (275 Ккал с содержанием жиров около 15%) не изменял концентрацию препарата в крови.

Распределение:

Объем распределения даклатавира (*V_{ss}*) после однократного внутривенного введения 100 мкг препарата составляет 47 л. Связь с белками плазмы не зависит от дозы (изучаемый диапазон от 1 мг до 100 мг) и составляет 99%.

Метаболизм:

В исследованиях *in vitro* установлено, что даклатавир является субстратом изофермента CYP3A, при этом CYP3A4 является основной изоформой CYP, ответственной за метаболизм препарата. Метаболиты с содержанием более 5% от концентрации исходного вещества отсутствуют.

Выведение:

После перорального приема здоровыми добровольцами однократных доз даклатавира, меченого радиоактивным углеродом C14 ([14C]- даклатавир), 88% всей радиоактивности выводилось с калом (53% в неизменном виде), 6,6% выделялось с мочой (преимущественно в неизменном виде).

После многократного приема даклатавира ВГС-инфицированными пациентами, период полувыведения даклатавира варьировал от 12 до 15 ч. У пациентов, которые принимали даклатавир в таблетках 60 мг с последующим внутривенным введением 100 мкг [13C, 15N]-даклатавира, общий клиренс составлял 4,24 л/ч.

Пациенты с нарушением функции почек:

Сравнение величины AUC у пациентов с инфекцией ВГС и нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) 90 мл/мин) и пациентов с инфекцией ВГС с нарушениями функции почек (КК 60, 30 и 15 мл/мин) показало увеличение AUC на 26%, 60% и 80% (несвязанная AUC - 18%, 39%, 51%) соответственно. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, требующей проведения гемодиализа, наблюдалось повышение AUC на 27% (связанной - на 20%) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Статистический популяционный анализ пациентов с инфекцией ВГС показал увеличение AUC у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью, однако величина этого повышения не является клинически

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Лечение хронического гепатита С у пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз) в следующих комбинациях препарата даклатавир:

- с препаратом асунапревир для пациентов с вирусом гепатита генотипа 1b;
- с препаратами асунапревир, пэгинтерферон альфа и рибавирин - для пациентов с вирусом гепатита генотипа 1;
- с препаратом софосбувир для пациентов с вирусом гепатита 1-6.

ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

Поскольку препарат применяется в виде комбинированной схемы, комбинированную терапию следует применять с осторожностью при состояниях, описанных в инструкциях по применению каждого препарата, входящего в состав схемы (софосбувир, асунапревир и/или пэгинтерферон альфа и рибавирин).

Безопасность применения комбинированной терапии не изучалась у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени, а также у пациентов после трансплантации печени.

Совместное применение препарата Даклинза с другими препаратами может привести к изменению концентрации как даклатавира, так и действующих веществ других препаратов

Таблица 1: Рекомендуемые схемы и продолжительность лечения для комбинированной терапии с использованием препарата Даклатасвир

Группа пациентов	пегилированный интерферон альфа, рибавирин, софосбувир	пегилированный интерферон альфа, рибавирин, симепреви́р	софосбувир, рибавирин	софосбувир, ледипасвир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир	софосбувир, симепреви́р	софосбувир, даклатасвир
Генотип 1a	12 недель	12 недель (для наивных или с возвратом)	нет	8-12 недель без рибавирина	12 недель с рибавирином	нет	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
Генотип 1b		или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)			12 недель без рибавирина			
Генотип 2	12 недель	нет	12 недель	нет	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина
Генотип 3	12 недель	нет	24 недели	нет	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина
Генотип 4	12 недель	12 недель (для наивных или с возвратом) или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)	нет	12 недель без рибавирина	нет	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
Генотип 5 или 6	12 недель	нет	нет	12 недель без рибавирина	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА ДАКЛАТАСВИР

- Препарат не должен применяться в виде монотерапии;
- Гиперчувствительность к даклатасвиру и/или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- В комбинации с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (вследствие снижения концентрации даклатасвира в крови и снижения эффективности), такими как:
 - противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, окскарбазепин);
 - антибактериальные средства (рифампицин, рифабутин, рифапентин);
 - системные глюкокортикостероиды (дексаметазон);
 - растительные средства (препараты на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum Perforatum*));
- Одновременное применение умеренных индукторов изофермента CYP3A4 противопоказано при применении схем, включающих асунапревир (см. инструкцию на препарат Сунвепра);
- При наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной схемы (асунапревир и/или пэгинтерферон альфа+рибавирин) - см. инструкции по применению соответствующих препаратов;
- Беременность и период лактации;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:

Отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин. В исследованиях на животных при применении даклатасвира в дозах, превышающих рекомендованные терапевтические (в 4,6 раза (крысы) и в 16 раз (кролики)), не отмечено негативного влияния на внутриутробное развитие плода, в то время как еще более высокие концентрации препарата (в 25 раз (крысы) и в 72 раза (кролики)) выявили негативные эффекты как для матери, так и для плода. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения Даклатасвиром и в течение пяти недель после его завершения.

Применение комбинации Даклатасвир+Асунапревир при беременности противопоказано. Неизвестно, проникает ли даклатасвир в грудное молоко. Даклатасвир проникал в грудное молоко лактирующих крыс в концентрациях, превышающих плазменные материнские концентрации в 1,7-2 раза, поэтому на время лечения препаратом Даклатасвир кормление грудью следует прекратить.

Применение рибавирина может вызывать пороки развития плода, внутриутробную смерть и аборт, поэтому следует соблюдать тщательную осторожность при применении схемы терапии, включающей рибавирин. Необходимо предотвращение наступления беременности как у самих пациенток, так и у женщин, чьи половые партнеры получают указанную терапию. Терапия рибавирином не должна начинаться до тех пор, пока пациентки, способные к деторождению, и их половые партнеры мужского пола не будут использовать как минимум 2 эффективных метода контрацепции, что необходимо как на протяжении всей терапии, так и в течение не менее 6 месяцев после ее завершения. В течение этого периода необходимо выполнять стандартные тесты на беременность. При использовании пероральных противозачаточных средств в качестве одного из способов предупреждения беременности рекомендуется использовать высокие дозы пероральных противозачаточных средств (содержащих не менее 30 мкг этинилэстрадиола в комбинации с норэтиндрона ацетатом/норэтиндроном).

Исследование интерферонов в опытах на животных было ассоциировано с абортными эффектами, возможность развития которых у человека не может быть исключена. Поэтому при применении терапии как пациенткам, так и их партнерам следует применять адекватную контрацепцию.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Рекомендуемый режим дозирования

Рекомендованная доза Даклатасвира составляет 60 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат следует применять в сочетании с другими лекарственными препаратами (см. Таблицу 1). Рекомендации по дозам других лекарственных препаратов схемы даны в соответствующих инструкциях по медицинскому применению. Терапия рекомендуется как пациентам, ранее не получавшим лечение хронического гепатита С, так и с предшествующей неэффективностью терапии.

Изменение дозы и приостановка терапии

После начала терапии изменение дозы препарата Даклинза не рекомендовано. Для изменения дозы других лекарственных препаратов схемы необходимо ознакомиться с соответствующими инструкциями по медицинскому применению. Следует избегать прерывания лечения; однако в случае, если прерывание лечения любым препаратом схемы необходимо по причине возникших нежелательных реакций, применять препарат Даклинза в виде монотерапии не следует.

Во время лечения необходимо проводить мониторинг вирусной нагрузки (количество РНК ВГС в крови пациента). Пациенты с неадекватным вирусологическим ответом в ходе лечения с низкой степенью вероятности достигнут УВО, также у этой группы есть вероятность развития резистентности. Прекращение лечения рекомендуется у пациентов с вирусологическим прорывом - увеличение уровня РНК ВГС более чем на 1 log₁₀ от предыдущего уровня.

Пропуск дозы

В случае пропуска приема очередной дозы препарата Даклинза на срок до 20 часов пациенту следует принять препарат как можно скорее и далее придерживаться исходной схемы терапии. Если при пропуске дозы прошло более 20 часов от планируемого времени приема препарата, пациенту следует пропустить прием этой дозы, следующая доза препарата должна быть принята в соответствии с исходной схемой терапии.

Пациенты с нарушением функции почек

Изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью любой степени не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Изменения дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. В исследованиях при легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью), умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточности не было выявлено значимых

изменений фармакокинетики препарата. Эффективность и безопасность применения при декомпенсированной печеночной недостаточности не установлена.

Сопутствующая терапия

Сильные ингибиторы изофермента 3A4 системы цитохрома P450 (CYP3A4).

Дозу препарата Даклинза следует снизить до 30 мг один раз в сутки в случае одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (использовать таблетку 30 мг; не следует разламывать таблетку 60 мг) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»). Одновременное применение мощных и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано при применении схем, включающих препарат Сунвепра.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Препарат Даклатасвир применяется только в составе схем комбинированной терапии. Следует ознакомиться с побочным действием лекарственных препаратов, входящих в схему лечения, до начала терапии. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с применением асунапревира, пэгинтерферона альфа и рибавирина, описаны в инструкциях по применению данных препаратов.

Как и все лекарственные средства Даклатасвир может вызывать побочные эффекты (не у всех). При принятии препарата Даклатасвир в сочетании с софосбувиром (с или без рибавирина) были зарегистрированы следующие побочные эффекты:

Очень часто (может возникать более, чем у 1 из 10 пациентов)

- головная боль, тошнота, усталость

Часто (может проявляться менее, чем у 1 из 10 пациентов)

- снижение аппетита,
- плохой сон
- мигрень
- головокружение
- одышку
- зуд, сухость кожи, необычная потеря или истончение волос, сыпь
- диарея, боли в верхней половине живота, запор, вздутие живота желудка или кишечника, жжение изжога, рвота
- кашель, заложенность носа, сухость во рту
- боли в суставах, боли в мышцах (не при физической нагрузке)
- депрессия, беспокойство, раздражительность
- анемия

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Препарат Даклатасвир не должен использоваться в виде монотерапии.

Препарат применяется по одной таблетке в день в установленной дозе 60 мг в утреннее время. Таблетку нельзя разжевывать или вскрывать, необходимо глотать целиком, запивая небольшим количеством воды. Прием лекарства не зависит от времени приема пищи и может осуществляться, как во время еды, так и после.

Курс лечения должен устанавливать врач. Он же устанавливает дозу, проводит ее корректировку, если параллельно принимаются другие препараты, мешающие действию препарата **Даклатасвир**.

Препарат всегда должен применяться в комплексе с другими лекарственными средствами, например: рибавирином, Совальди (софосбувир), пэгинтерфероном альфа. Курс лечения может продолжаться от 12 до 24 недель и устанавливается лечащим врачом, в зависимости от особенностей протекания заболевания у пациента.

Если во время курса терапии с применением **даклатасвира** появились побочные эффекты 1 и 2 степени тяжести, следует продолжить прием препарата в обычном режиме. При осложнениях высокой степени тяжести или неэффективности лечения курс необходимо прервать.

Корректировка дозы не требуется у людей, достигших 65-летнего возраста, у пациентов с почечной, печеночной недостаточностью и циррозом печени.

Даклатасвир не используется для лечения детей, так как нет полных данных о его влиянии на детский организм.

Необходимо использовать адекватные методы контрацепции в течение 5 недель после завершения терапии **Даклатасвиром**.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследований возможного влияния применения препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Если пациент испытывает головокружение, нарушение внимания, нечеткость/снижение остроты зрения (данные НЕ отмечались при использовании схемы лечения с пэгинтерфероном альфа), которые могут повлиять на способность к концентрации внимания, ему следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

При температуре не выше 30 °С.

ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ.

СРОК ГОДНОСТИ:

2 года. Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.



Natco Pharma Limited

Regd. Off: 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel: +91 40 23547532, Fax: +91 40 23548243

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name:Hepcinat LP	B. No.: 1900444	
Generic Name : Ledipasvir and Sofosbuvir Tablets, 90mg/400mg		
Batch size: 7283 Tablets	Sampling Date: 10/09/2016	Mfg. Date: 09/2016
Qty. Sampled: 1x28 Tablets	Analysis Date: 10/09/2016	Exp. Date: 08/2018
Sampled by: Debasish	Reporting Date: 11/09/2016	A.R. No.: FP/AR/435/16

S.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
1.	Description	Green colored, oval shaped, film-coated tablets debossed with 'SL' on one side and plain on other side.	Green colored, oval shaped, film-coated tablets debossed with 'SL' on one side and plain on other side
2.	Identification a) By HPLC b) By UV	<p>The retention time of the major peak in the chromatogram of the sample preparation should correspond to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay.</p> <p>The UV absorption spectrum of the sample solution and standard solution shall exhibit maxima at the same wavelengths.</p>	<p>The retention time of the major peak in the chromatogram of the sample preparation corresponds to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay.</p> <p>The UV absorption spectrum of the sample solution and standard solution exhibits maxima at the same wavelengths.</p>
3.	Uniformity of dosage units (By content uniformity)	The acceptance value of the first 10 dosage units is less than or equal to LI (LI is 15.0 and L2 is 25.0)	4.9 (Sofosbuvir) 4.2 (Ledipasvir)
4.	Average weight per tablet	1030.0 mg \pm 5.0%	1032.62 mg
5.	Water content (by KF)	Not more than 5.0% w/w	1.5 %w/w

APPROVED BY

P. Kumar

PREPARED BY

M. S. Srinivasan

CHECKED BY

G. V. Srinivasan



Natco Pharma Limited

Regd. Off: 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel: +91 40 23547532, Fax: +91 40 23548243

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: Hepcinat LP		B. No.: 1900444
Generic Name: Ledipasvir and Sofosbuvir Tablets, 90mg/400mg		
Batch size: 7283 Tablets	Sampling Date : 10/09/2016	Mfg. Date: 09/2016
Qty. Sampled: 1x28 Tablets	Analysis Date : 10/09/2016	Exp. Date: 08+7 920 995-86-16/2018
Sampled by: Debasish	Reporting Date: 11/09/2016	A.R. No.: FP/AR/435/16

6.	Dissolution (By HPLC)	Not less than 80% (Q) of the labeled amount of Sofosbuvir is dissolved in 45 minutes.	Minimum = 96 % Maximum = 98 % Average = 96 %
	Dissolution (By HPLC)	Not less than 80% (Q) of the labeled amount of Ledipasvir is dissolved in 45 minutes.	Minimum = 99 % Maximum = 101 % Average = 100%
7.	Assay (By HPLC) Each film coated tablet contains Ledipasvir 90 mg	Not less than 95.0% and not more than 105.0% of the labeled amount of Ledipasvir.	100.0%
	Sofosbuvir 400 mg	Not less than 95.0% and not more than 105.0% of the labeled amount of Sofosbuvir.	100.1%
8.	Related impurities (By HPLC)		
	a) Sofosbuvir		
	Any individual impurity	Not more than 0.30 %	0.04 %
	Total impurities	Not more than 1.0 %	0.10%
	b) Ledipasvir		
	Keto impurity	Not more than 0.8%	0.13%
	Any individual unspecified impurity	Not more than 0.20 %	0.01 %
	Total impurities	Not more than 1.2 %	0.17%

Remarks: The product is complies as per Specification No.: FP/SPC/006-01

APPROVED BY

N. Kumar

PREPARED BY

K. Sankaranarayanan

CHECKED BY

G. Khan



Natco Pharma Limited

Regd. Off: 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel: +91 40 23547532, Fax: +91 40 23548243

CERTIFICATE OF ANALYSIS (FINISHED PRODUCT)

Product Name: HEPCINAT		B. No.: 1900684
Generic Name: Sofosbuvir Tablets, 400 mg		
Batch size: 150000 Tablets	Sampling Date: 11/08/2017	Mfg. Date: 08/2017
Qty. Sampled: 56 Tablets	Analysis Date: 11/08/2017	Exp. Date: 07/2019
Sampled by: Manoj Rawat	Reporting Date: 17/08/2017	A.R.No.: NAFD/0087/17

S. No.	TEST	SPECIFICATION	RESULTS
1.	Description	Brick red coloured, capsule shaped, film-coated tablets debossed with '400' on one side and plain on the other side.	Brick red coloured, capsule shaped, film-coated tablets debossed with '400' on one side and plain on the other side.
2.	Identification	The retention time of the major peak in the chromatogram of the sample preparation should correspond to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay.	Complies
	a) By HPLC		
	b) By UV	The UV absorption spectrum of the sample solution and standard solution shall exhibit maxima at the same wavelengths.	Complies
3.	Uniformity of dosage units (By weight variation)	The acceptance value of the first 10 dosage units is less than or equal to L1 (L1 is 15.0 and L2 is 25.0)	2.07
4.	Average weight per tablet	1236.0 mg \pm 3.0%	1226.21
5.	Water content (By KF)	Not more than 4.0%	1.48%
6.	Dissolution (By UV)	Not less than 80% (Q) of the labeled amount of Sofosbuvir is dissolved in 30 minutes.	100.37% 101.20% 99.75%
			102.45% 101.83% 103.08%

PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
A.R. Officer	Q.C. Officer	Senior Manager



Natco Pharma Limited

Regd. Off: 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel: +91 40 23547532, Fax: +91 40 23548243

CERTIFICATE OF ANALYSIS (FINISHED PRODUCT)

Product Name: HEPCINAT		B. No.: 1900684
Generic Name: Sofosbuvir Tablets, 400 mg		
Batch size: 150000 Tablets	Sampling Date: 11/08/2017	Mfg. Date: 08/2017
Qty. Sampled: 56 Tablets	Analysis Date: 11/08/2017	Exp. Date: 07/2019
Sampled by: Manoj Rawat	Reporting Date: 17/08/2017	A.R.No.: NAFD/0087/17

S. No.	TEST	SPECIFICATION	RESULTS
7.	Assay(By HPLC) Each film coated tablet contains 400 mg of Sofosbuvir.	Not less than 90.0% and not more than 110.0 % of the labeled amount of Sofosbuvir.	99.76%
8.	Related Impurities (By HPLC) a) Individual Unknown impurity b) Total Impurities	Not more than 0.50% Not more than 2.0%	0.05% 0.20%
9.	Microbial Limit Tests i) Total Aerobic Microbial count ii) Total combined molds and Yeasts a) Escherichia coli b) Salmonella species c) Pseudomonas aeruginosa d) Staphylococcus aureus	Not more than 1000 cfu/g Not more than 100 cfu/g Should be absent/g Should be absent/10 g Should be absent/g Should be absent/g	20 cfu/g Less than 10 cfu/g Absent/g Absent/10g Absent/g Absent/g
Additional Test			
10.	Disintegration Time	Not more than 30 minutes	5-6 Minutes

Remarks: The product **CONFIRMS** to **NAT/D/S/SPC/FP/084-00**

PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
A.R. Officer	Q.C. Officer	Senior Manager



Guwahati, Assam, 781125, Office: + 91-362-3230471, 472, 473

Natco Pharma Limited

Regd. Off: 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel: +91 40 23547532, Fax: +91 40 23548243

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: Natdac 60	B.No. : 1900627	
Generic Name : Daclatasvir Dihydrochloride Tablets 60 mg	Product Code : GDA21	
Batch size: 337453 Tablets	Sampling Date: 10/06/2017	Mfg. Date: 06/2017
Qty. Sampled: 1x28 Tablet	Analysis Date: 11/06/2017	Exp. Date: 05/2019
Sampled by: Bhargavi	Reporting Date : 13/06/2017	A.R. No.: FP/AR/053/17

S.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
1.	Description	Orange coloured, round Biconvex film coated tablets debossed with "D" on one side and "60" on other side.	Orange coloured, round Biconvex film coated tablets debossed with "D" on one side and "60" on other side.
2.	Identification a) HPLC b) UV	The retention time of the major peak in the chromatogram of the sample preparation should correspond to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay. The UV absorption spectrum of the Sample solution and standard solution shall exhibit maxima at the same wavelengths.	The retention time of the major peak in the chromatogram of the sample preparation corresponds to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay. The UV absorption spectrum of the sample solution and standard solution exhibits maxima at the same wavelengths.
3.	Uniformity of dosage units USP <905> (By content uniformity)	The acceptance value of the first 10 dosage units is less than or equal to LI (LI is 15.0 and L2 is 25.0)	Complies (Acceptance value is 1.56)

	PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
Sign			
Designation	A.R. Officer	Q.C. Officer	Senior Manager

Format No.: QCS/004/F04-00

Page 1 of 2



Natco Pharma Limited

Regd. Off: 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel: +91 40 23547532, Fax: +91 40 23548243

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: Natdac 60	B.No. : 1900627	
Generic Name : Daclatasvir Dihydrochloride Tablets 60 mg	Product Code : GDA21	
Batch size: 337453 Tablets	Sampling Date: 10/06/2017	Mfg. Date: 06/2017
Qty. Sampled: 1x28 Tablet	Analysis Date: 11/06/2017	Exp. Date: 05/2019
Sampled by: Bhargavi	Reporting Date : 13/06/2017	A.R. No.: FP/AR/053/17

S.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
4.	Average weight per Tablet	309.0 mg \pm 5.0%(293.55 mg-324.45 mg)	308.21 mg
5.	Water content (% w/w, by KF) USP<921>	Not more than 5.0	2.08
6.	Dissolution (By UV) USP <711> Apparatus - II (Paddle); Medium -pH 1.2 Hydrochloric acid Buffer 900 mL; RPM -50	Not less than 80% (Q) of the labeled amount of Daclatasvir is dissolved in 45 minutes.	Minimum = 99.6 % Maximum =100.5 % Average =100.2%
7.	Assay (By HPLC) Each film coated tablet contains Daclatasvir 60 mg	Not less than 90.0% and not more than 110.0% of the labeled amount of Daclatasvir.	100.2 %
8.	Related impurities (% w/w, By HPLC) A) Individual Unknown impurity (Maximum) B) Total Impurities	Not more than 0.5 Not more than 2.0	0.02 0.08

Remarks: The product is complies as per Specification No.: FP/SPC/006-01

	PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
Sign	<i>R.D.</i>	<i>Am Kumar</i>	<i>[Signature]</i>
Designation	A.R. Officer	Q.C. Officer	Senior Manager



Natco Pharma Limited

Regd. Off : 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel : +91 40 23547532, Fax : +91 40 23548243

Email: info@natcopharma.co.in
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: SoviHep	B.No. : S702234	
Generic Name : Sofosbuvir 400mg Tablets	Product Code : GSF41ZY	
Batch size: 91,218 Tablets	Sampling Date: 08/06/2017	Mfg. Date: 06/2017
Qty. Sampled: 01 Container	Analysis Date: 08/06/2017	Exp. Date: 05/2019
Sampled by: Ch. Bhargavi	Reporting Date: 09/06/2017	A.R. No.: FP/AR/562/16

S.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
1.	Description	Brick red coloured, capsule shaped, film coated tablets debossed with '400' on one side and plain on other side.	Brick red coloured, capsule shaped, film coated tablets debossed with '400' on one side and plain on other side.
2.	Identification a) By HPLC b) By UV	<p>The retention time of the major peak in the chromatogram of the sample preparation should correspond to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay.</p> <p>The UV absorption spectrum of the sample solution and standard solution shall exhibit maxima at the same wavelengths.</p>	<p>The retention time of the major peak in the chromatogram of the sample preparation corresponds to that in the chromatogram of the standard preparation, as obtained in the Assay.</p> <p>The UV absorption spectrum of the sample solution and standard solution exhibits maxima at the same wavelengths</p>
3.	Uniformity of dosage units (By weight variation)	The acceptance value of the first 10 dosage units is less than or equal to L1 (L1 is 15.0 and L2 is 25.0)	Complies (Acceptance value is 0.8)

	PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
Sign	<i>Vivek</i> 09/06/2017	<i>Saif</i> 09/06/2017	<i>Sham</i> 09/06/2017
Name	Vivek Jeetendra	Saif Hashmi	Salman Khan
Designation	Asst. Officer	g.c. officer	Sr manager

Format No.: QCS/004/F04-02

Page No: 1 of 3



Natco Pharma Limited

Regd. Off : 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel : +91 40 23547532, Fax : +91 40 23548243

Email: info@natcopharma.co.in
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: SoviHep	B.No. : S702234	
Generic Name : Sofosbuvir 400mg Tablets	Product Code : GSF41ZY	
Batch size: 91,218 Tablets	Sampling Date: 08/06/2017	Mfg. Date: 06/2017
Qty. Sampled: 01 Container	Analysis Date: 08/06/2017	Exp. Date: 05/2019
Sampled by: Ch. Bhargavi	Reporting Date: 09/06/2017	A.R. No.: FP/AR/562/16

.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
4.	Average weight per tablet	1236.0 mg \pm 3.0 %	1237.45 mg
5.	Water content	Not more than 4.0% w/w	2.32%
6.	Dissolution (%w/w, By UV)	Not less than 80% (Q) of the labeled amount of Sofosbuvir is dissolved in 30 minutes.	Minimum = 99.5 % Maximum = 100.5 % Average = 100.0 %
7.	Assay (By HPLC) Each film coated tablet contains 400 mg of Sofosbuvir.	Not less than 90.0% and not more than 110.0% of the labeled amount of Sofosbuvir.	99.3 %
8.	Related impurities (By HPLC)		
	a) Single maximum impurities	Not more than 0.5 %	0.04 %
	b) Total impurities	Not more than 2.0 %	0.13 %

	PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
Sign	<i>Vivek</i> 05/06/2017	<i>Saif</i> 08/06/2017	<i>Salmon</i> 09/06/2017
Name	Vivek Jeetendra	Saif Hashmi	Salmon Khan
Designation	Asst. officer	g.c. officer	Sr manager

Format No.: QCS/004/F04-02

Page No: 2 of 3



Natco Pharma Limited

Regd. Off : 'NATCO HOUSE', Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad-500 034, INDIA
Tel : +91 40 23547532, Fax : +91 40 23548243

Email: info@natcopharma.co.in
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: SoviHep	B.No. : S702234	
Generic Name : Sofosbuvir 400mg Tablets	Product Code : GSF41ZY	
Batch size: 91,218 Tablets	Sampling Date: 08/06/2017	Mfg. Date: 06/2017
Qty. Sampled: 01 Container	Analysis Date: 08/06/2017	Exp. Date: 05/2019
Sampled by: Ch. Bhargavi	Reporting Date: 09/06/2017	A.R. No.: FP/AR/562/16

S.No	TEST	SPECIFICATION	RESULT
ADDITIONAL TESTS			
9.	Microbial Enumeration tests & test for specified microorganisms USP <61> & <62> #		
	Total aerobic microbial count	Not more than 1000 cfu/g	<10 cfu/g
	Total combined molds and Yeasts	Not more than 100 cfu/g	< 10 cfu/g
	<i>Escherichia coli</i>	Should be absent/g	Absent
	<i>Salmonella species</i>	Should be absent/10 g	Absent
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Should be absent/g	Absent
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Should be absent/g	Absent

Remarks: The product complies as per Specification No. : FP/SPC/004-00

	PREPARED BY	CHECKED BY	APPROVED BY
Sign	<i>Vivek</i> 09/06/2017	<i>Saif</i> 09/06/2017	<i>Salmon</i> 09/06/2017
Name	Vivek Jeetendra	Saif Hashmi	Salmon Khan
Designation	Asst officer	g c officer	Sr manager

Format No.: QCS/004/F04-02

Page No: 3 of 3

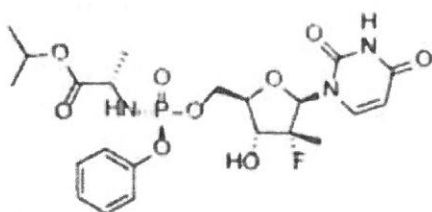
SoviHep

СовиХеп

Таблетки софосбувира 400 мг.

1.0 ОПИСАНИЕ

Софосбувир является нуклеотидным аналогом, ингибитором полимеразы неструктурного белка NS5B вируса гепатита С. Наименование софосбувира по номенклатуре ИЮПАК: (S)-изопропил 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо3,4-дигидропиримидин-(2H)-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-(фенокси)фосфор-иламино)пропаноат. Препарат имеет молекулярную формулу $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$. Молекулярная масса препарата составляет 529,45. Молекулярная формула препарата:



Внешний вид – твердые кристаллы белого или почти белого цвета с растворимостью ≥ 2 мг/мл в диапазоне pH от 2 до 7,7 при 37%, слабо растворимые в воде.

Таблетки софосбувира предназначены для перорального приема. Каждая таблетка содержит 400 мг софосбувира. Таблетки содержат следующие вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, маннитол, целлюлоза микрокристаллическая. Таблетки покрыты пленочной оболочкой, содержащей следующие неактивные ингредиенты: полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, диоксид титана, красный оксид железа.

2.0 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

2.1 Механизм действия

Софосбувир является противовирусным средством прямого действия, ингибирующим РНК-зависимую полимеразу NS5B вируса гепатита С, необходимую для репликации вируса.

2.2 Фармакодинамика

Влияние на ЭКГ

Прием софосбувира в дозировках 400 мг и 1200 мг не вызывает удлинения интервала QT на ЭКГ.

2.3. Фармакокинетика

Всасывание

Фармакокинетические свойства софосбувира и основного циркулирующего метаболита GS-331007 оценивались у взрослых здоровых добровольцев и у пациентов с хроническим гепатитом С. Наибольшая концентрация софосбувира достигается в течение приблизительно 0,5–2 часов после перорального приема, независимо от уровня дозы. Наибольшая концентрация GS-331007 в плазме наблюдалась в течение 2–4 часов после приема. По результатам анализа фармакокинетики у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипов 1–6, получавших одновременное лечение

рибавирином (с пегилированным интерфероном или без него), устойчивое среднее геометрическое значение площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-24}) для софосбувира (N=838) и GS-331007 (N=1695) составляло 828 нг*ч/мл и 6790 нг*ч/мл. У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, значение AUC_{0-24} софосбувира было на 39% выше, а значение AUC_{0-24} GS-331007 - на 39% ниже, относительно соответствующих значений у здоровых добровольцев, получавших софосбувир отдельно (N = 272). Значения AUC софосбувира и GS-331007 приблизительно пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз от 200 мг до 1200 мг.

Влияние приема пищи

Прием пищи не оказывает воздействия на показатели C_{max} или AUC_{0-inf} софосбувира и GS-331007. Таким образом, софосбувир может приниматься независимо от приема пищи.

Распределение

Софосбувир приблизительно на 61–65% связывается с белками плазмы человека. Связывание происходит независимо от концентрации препарата в диапазоне от 1 мкг/мл до 20 мкг/мл. Связывание GS-331007 с белками плазмы человека было минимальным. После однократного приема ^{14}C -софосбувира у здоровых добровольцев, отношение значений ^{14}C -радиоактивности плазмы и крови составляло приблизительно 0,7.

Метаболизм

Софосбувир метаболизируется преимущественно в печени с образованием фармакологически активного трифосфата GS-461203, являющего аналогом нуклеозида. Метаболический путь активации включает в себя последовательный гидролиз группы сложного эфира карбоновой кислоты, катализируемый катепсином А человека (CatA) или карбоксилэстеразой 1 (CES1) и расщепление амидофосфата нуклеотид-связывающим белком 1 с гистидиновыми триадами (HINT1) с последующим фосфорилированием в процессе биосинтеза пиримидинового нуклеотида. Дефосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного метаболита GS-331007, который не поддается эффективному рефосфорилированию и не обладает действием против вируса гепатита С *in vitro*.

После однократного приема внутрь [^{14}C]-софосбувира в дозе 400 мг доли софосбувира и GS-331007 составляли приблизительно 4% и >90% от системной экспозиции препарата.

Выведение

После однократного приема внутрь [^{14}C]-софосбувира в дозе 400 мг средняя величина общего выведения дозы составляла более 92%, из которых приблизительно 80%, 14% и 2,5% выводилось с мочой, калом и выдыхаемым воздухом соответственно. Большую часть дозы софосбувира, выводимой с мочой, составлял GS-331007 (78%). Приблизительно 3,5% выводилось в неизменном виде. Период полувыведения для софосбувира и GS-331007 составлял в среднем 0,4 и 27 часов соответственно.

Особые группы пациентов

Раса

На основании популяционного анализа фармакокинетики у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, расовая принадлежность не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику софосбувира и GS-331007.

Пол

Не обнаружено различий в фармакокинетики софосбувира и GS-331007 у мужчин и женщин.

Педиатрические пациенты (дети)

Фармакокинетика софосбувира у педиатрических пациентов не изучалась.

Гериатрические пациенты (пожилые люди)

На основании популяционного анализа фармакокинетики у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, возраст не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику софосбувира и GS-331007.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности безопасность и эффективность софосбувира не изучалась. Рекомендации по дозам для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной

недостаточности отсутствуют.

Пациенты с нарушениями функции печени

Коррекция дозы не рекомендуется у пациентов со слабыми, умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени.

3.0 МИКРОБИОЛОГИЯ

Механизм действия

Софосбувир является ингибитором РНК-зависимой полимеразы вируса гепатита С NS5B, необходимой для репликации вируса. Софосбувир – это нуклеотидный препарат, образующий в процессе внутриклеточного метаболизма фармакологически активный трифосфат (GS-461203), аналог уридина, который встраивается в РНК вируса гепатита С с помощью полимеразы NS5B и действует как терминатор цепи. В биохимическом анализе GS-461203 ингибировал активность полимеразы рекомбинантного белка NS5B вируса гепатита С генотипов 1b, 2a, 3a и 4a со значениями IC₅₀ в диапазоне от 0,7 до 2,6 мкм. GS-461203 не является ингибитором ДНК- и РНК-полимераз человека и митохондриальной РНК-полимеразы.

Противовирусное действие

В анализе репликонов вируса гепатита С значения EC₅₀ софосбувира против полноразмерных репликонов генотипов 1a, 1b, 2a, 3a и 4a и химерных репликонов 1b, кодирующих NS5B генотипов 2b, 5a или 6a варьировали в диапазоне от 0,014 до 0,11 мкм. Среднее значение EC₅₀ софосбувира против химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B у клинических изолятов, составляло 0,062 мкм для генотипа 1a (диапазон 0,029-0,128 мкм; N=67), 0,102 мкм для генотипа 1b (диапазон 0,045-170 мкм; N=29), 0,029 мкм для генотипа 2 (диапазон 0,014-0,081 мкм; N=15) и 0,081 мкм для генотипа 3a (диапазон 0,024-0,181 мкм; N=106). В анализах на вирусную инфекцию значения EC₅₀ софосбувира против генотипов 1a и 2a составляли 0,03 и 0,02 мкм соответственно. Присутствие 40% сыворотки человека не оказывало влияния на действие софосбувира против вируса гепатита С. Оценка применения софосбувира в комбинации с интерфероном альфа или рибавирином не продемонстрировала антагонистического эффекта в отношении снижения уровней РНК вируса гепатита С в клетках репликона.

Резистентность в клеточной культуре

Репликоны вируса гепатита С с пониженной восприимчивостью к софосбувиру были селективированы в клеточной культуре для многих генотипов, включая 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Пониженная восприимчивость к софосбувиру была связана с первичной заменой S282T в NS5B у репликонов всех исследуемых генотипов. В репликонах генотипов 2a, 5 и 6 наряду с заменой S282T наблюдалась замена M289L. Направленный мутагенез замены S282T в репликонах 8 генотипов приводил к 2–18-кратному снижению восприимчивости к софосбувиру и снижению репликативной активности вируса на 69–99% по сравнению с соответствующим вирусом дикого типа. В биохимическом анализе рекомбинантная полимеразы NS5B генотипов 1b, 2a, 3a и 4a, экспрессирующая замену S282T, демонстрировала пониженную восприимчивость к GS-461203 по сравнению с соответствующим вирусом дикого типа.

Перекрестная резистентность

Репликоны вируса гепатита С, экспрессирующие связанную с устойчивостью к софосбувиру замену S282T, показали чувствительность к ингибиторам NS5A и рибавирину. Репликоны вируса гепатита С, экспрессирующие замены T390I и F415Y, связанных с устойчивостью к рибавирину, показали чувствительность к софосбувиру. Софосбувир продемонстрировал активность против репликонов вируса гепатита С с вариантами, устойчивыми к ингибитору протеазы NS3/4A, нуклеозидному ингибитору NS5B и ингибитору NS5A.

4.0 ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

Софосбувир показан к применению в комбинации с другими медицинскими препаратами для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов.

Эффективность препарата установлена для пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1, 2, 3 или 4, включая пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, удовлетворяющих Миланским критериям (ожидающих трансплантацию печени) и пациентов с коинфекцией ВИЧ-1.

При назначении лечения софосбувиром следует учитывать следующую информацию.

- Монотерапия софосбувиром не рекомендуется для лечения хронического гепатита С.
- Схема и продолжительность лечения зависят как от генотипа вируса, так и от принадлежности пациента к определенной популяции*.
- Ответ на лечение определяется исходными факторами вируса и хозяина.

5.0. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*

5.1. Рекомендуемая доза для взрослых

Рекомендуемая доза софосбувира – одна таблетка 400 мг перорально 1 раз в день с пищей или без нее.

Софосбувир должен назначаться в комбинации с рибавирином или с пегилированным интерфероном и рибавирином для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов. Рекомендуемые схемы и продолжительности комбинированной терапии с софосбувиром приводятся в следующей таблице. Рекомендуемые схемы и продолжительность комбинированной терапии с софосбувиром у пациентов с моноинфекцией гепатита С и у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С с коинфекцией ВИЧ-1.

	Схема лечения	Продолжительность
Пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 1 или 4	Софосбувир + пегилированный интерферон альфа ^а + рибавирин ^б	12 недель
Пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 2	Софосбувир + рибавирин ^б	12 недель
Пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 3	Софосбувир + рибавирин ^б	24 недели

а. См. рекомендации по дозировке для пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 или 4 в инструкции по применению пегинтерферона альфа

б. Доза рибавирина, зависящая от массы тела (для интерферона альфа 2а - <75 кг = 1000 мг и >75 кг = 1200 мг)*.

Суточная доза рибавирина вводится перорально двумя отдельными дозами с пищей. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) требуется уменьшение дозы рибавирина (см. инструкцию по применению рибавирина).

Софосбувир в комбинации с рибавирином в течение 24 недель может рассматриваться как вариант лечения у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных 1 генотипом, которым не показано лечение схемами на основе интерферона. Решение о назначении лечения должно приниматься на индивидуальном уровне путем оценки потенциальной пользы и риска для пациента.

Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой, ожидающие трансплантации печени

Лечение комбинацией софосбувира с рибавирином рекомендуется проводить в течение 48 недель или до момента трансплантации печени, в зависимости от того, что произойдет раньше, во избежание реинфекции вирусом гепатита С после трансплантации.

5.2. Модификация дозы

Сокращение дозы софосбувира не рекомендуется.

Генотипы 1 и 4

При наличии у пациента серьезных нежелательных реакций, потенциально связанных с действием пегинтерферона альфа и/или рибавирина, следует сократить или отменить дозу пегинтерферона альфа и/или рибавирина. Дополнительная информация о сокращении и/или отмене дозы пегинтерферона альфа и/или рибавирина приводится в соответствующих инструкциях по применению.

Генотипы 2 и 3

При наличии у пациента серьезных нежелательных реакций, потенциально связанных с действием рибавирина, следует по необходимости скорректировать или отменить дозу рибавирина до прекращения или снижения тяжести нежелательной реакции. В таблице 2 приводятся рекомендации по модификации и отмене дозы в зависимости от концентрации гемоглобина и кардиологического статуса пациента. Рекомендации по модификации дозы рибавирина при совместном введении с софосбувиром.

Лабораторные значения	Сократить дозу рибавирина до 600 мг/сут, если:	Прекратить рибавирин, если: ^b
Гемоглобин у пациентов без кардиологических заболеваний	<10 г/дл	<8,5 г/дл
Гемоглобин у пациентов со стойкими кардиологическими заболеваниями.	Снижение гемоглобина на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель лечения.	<12 г/дл несмотря на лечение уменьшенной дозой в течение 4 недель.

а) Рибавирин принимают утром и вечером с пищей.

б) После приостановления лечения рибавирином в связи с отклонением лабораторных показателей от нормы или клиническими проявлениями, можно предпринять попытку возобновления терапии рибавирином в дозе 600 мг/сут с последующим увеличением дозы до 800 мг/сут. Однако не рекомендуется повышать дозу рибавирина до изначально назначенной дозы (от 1000 мг/сут до 1200 мг/сут).

5.3. Отмена терапии

При полной отмене других препаратов, назначенных в комбинации с софосбувиром, софосбувир также следует отменить.

5.4. Тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия почечной недостаточности

Рекомендации по дозам у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности в связи с повышенной экспозицией метаболитов софосбувира отсутствуют.

6.0 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И КОНЦЕНТРАЦИЯ

Таблетки софосбувира 400 г, покрытые пленочной оболочкой, в форме капсулы кирпично-красного цвета с гравировкой «400» на одной стороне и плоской гранью с другой.

7.0. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Софосбувир назначается в комбинации с рибавирином или пегилированным интерфероном альфа и рибавирином. Противопоказания к применению этих препаратов действительны для комбинированной терапии. Противопоказания к применению пегинтерферона альфа и рибавирина приводятся в соответствующих инструкциях по применению этих препаратов.

Комбинированная терапия софосбувиром с рибавирином или пегинтерфероном альфа противопоказана беременным женщинам или женщинам, которые могут забеременеть, а также мужчинам, чьи партнерши беременны, в связи с риском врожденных дефектов и гибели плода, связанных с действием рибавирина.

8.0. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

8.1. Беременность: применение совместно с рибавирином или пегинтерфероном альфа и рибавирином

Рибавирин может оказывать тератогенное и/или приводящее к гибели плода действие. Исследования у животных выявили наличие abortивного действия у интерферонов. Необходимо соблюдать крайнюю

осторожность с целью предотвращения беременности у женщин, проходящих лечение, а также у женщин-партнерш мужчин, проходящих терапию. Терапию рибавирином не следует начинать до получения отрицательных результатов теста на беременность непосредственно перед началом терапии.

При лечении софосбувиром в комбинации с рибавирином или пегинтерфероном альфа и рибавирином способные к деторождению пациентки и пациенты со способными к деторождению партнершами должны использовать комбинацию двух эффективных средств контрацепции на протяжении всего лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания. В течение этого периода следует проводить ежемесячные тесты на беременность. Нет данных об эффективности системных гормональных контрацептивов у женщин, получающих лечение софосбувиром, поэтому при лечении софосбувиром в комбинации с рибавирином следует применять комбинацию двух негормональных средств контрацепции.

8.2. Применение совместно с сильными индукторами Р-гликопротеина

Сильные индукторы Р-гликопротеина в кишечнике (например, рифампин, зверобой) могут вызывать значительное понижение концентрации софосбувира в плазме и ослаблять терапевтическое действие софосбувира. Рифампин и зверобой не должны применяться совместно с софосбувиром.

8.3. Туберкулез и судорожное расстройство

Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с туберкулезом и судорожным расстройством.

9.0 ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее распространенными ($\geq 20\%$) нежелательными реакциями при лечении комбинацией софосбувир + рибавирин были утомление и головная боль. Наиболее распространенными ($\geq 20\%$) нежелательными реакциями при лечении комбинацией софосбувир + пегилированный интерферон альфа + рибавирин были утомление, головная боль, тошнота, бессонница и анемия.

	Схемы без интерферона			Схемы с интерфероном	
	Плацебо 12 недель	Софосбувир + рибавирин ^a 12 недель	Софосбувир + рибавирин ^a 24 недели	пегилированный интерферон альфа + рибавирин ^b 24 недели	Софосбувир + пегилированный интерферон альфа + рибавирин ^a 12 недель.
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
Утомление	24%	38%	30%	55%	59%
Головная боль	20%	24%	30%	44%	36%
Тошнота	18%	22%	13%	29%	34%
Бессонница	4%	15%	16%	29%	25%
Кожный зуд	8%	11%	27%	17%	17%
Анемия	0%	10%	6%	12%	21%
Астения	3%	6%	21%	3%	5%
Сыпь	8%	8%	9%	18%	18%
Снижение аппетита	10%	6%	6%	18%	18%
Озноб	1%	2%	2%	18%	17%
Гриппоподобные заболевания	3%	3%	6%	18%	16%
Пирексия	0%	4%	4%	14%	18%
Диарея	6%	9%	12%	17%	12%
Нейтропения	0%	<1%	<1%	12%	17%
Миалгия	0%	6%	9%	16%	14%
Раздражительность	1%	10%	10%	16%	13%

- а) Пациенты получали рибавирин в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг/сут при массе <75 кг или 1200 мг/сут при массе >75 кг).
- б) Пациенты получали 800 мг рибавирина в сутки независимо от массы тела.

Менее распространенные нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях (<1%): Следующие нежелательные реакции наблюдались у <1% пациентов, получавших комбинированную терапию с софосбувиром в любом из исследований. Эти случаи включены в инструкцию на основании их серьезности или оценки причинно-следственных связей.

Гематологические эффекты: Панцитопения (развитие анемии, лейкопении и тромбоцитопении) особенно у пациентов, одновременно получавших пегилированный интерферон.

Психические расстройства Тяжелая депрессия (особенно у пациентов с психическими заболеваниями в анамнезе), включая суицидальные настроения и суицид.

Отклонения лабораторных показателей от нормы:

Изменения избранных гематологических параметров приводятся в следующей таблице.

Гематологические параметры	Схемы без интерферона			Схемы с интерфероном	
	Плацебо 12 недель	Софосбувир + рибавирин ^а 12 недель	Софосбувир + рибавирин ^а 24 недель	Пегилированный интерферон альфа + рибавирин ^а 24 недели	Софосбувир + пегилированный интерферон альфа + рибавирин ^а 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 (x10⁹/л)					
≥0,5 - < 0,75	1%	<1%	0	12%	15%
<0,5	0	<1%	0	2%	5%
Тромбоциты (x10⁹/л)					
≥25 - < 50	3%	<1%	1%	7%	<1%
<25	0	0	0	0	0

а) Пациенты получали рибавирин в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг/сут при массе <75 кг или 1200 мг/сут при массе >75 кг).

б) Пациенты получали 800 мг рибавирина в сутки независимо от массы тела.

Повышение уровня креатининовой киназы

Уровень креатининовой киназы оценивался в рамках исследований FISSION и NEUTRINO. Отдельные случаи асимптоматического повышения уровня креатининовой киназы в 10 и более раз выше верхнего предела нормы наблюдались у <1%, 1% и 2% пациентов в группах, получавших лечение схемой пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 24 недель, софосбувир + пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 12 недель и софосбувир + рибавирин в течение 12 недель соответственно.

Повышение уровня липазы

Отдельные случаи асимптоматического повышения уровня липазы более чем в 3 раза выше верхнего предела нормы наблюдались у <1%, 2%, 2% и 2% пациентов в группах, получавших лечение схемой софосбувир + пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 12 недель, софосбувир + рибавирин в течение 12 недель, софосбувир + рибавирин в течение 24 недель и пегинтерферон альфа + рибавирин в течение 24 недель соответственно.

10.0. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

10.1. Потенциал лекарственного взаимодействия

Софосбувир, в отличие от GS-331007, является субстратом для переносчика лекарств Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы. Сильные индукторы Р-гликопротеина в кишечнике (например, рифампин или зверобой) не должны назначаться совместно с софосбувиром, поскольку они могут вызывать значительное понижение концентрации софосбувира в плазме и приводить к снижению терапевтического действия софосбувира. Одновременное применение софосбувира с препаратами, ингибирующими Р-гликопротеин и/или белками резистентности рака молочной железы может вызывать повышение концентрации софосбувира в плазме без повышения концентрации GS-331007. Софосбувир может назначаться одновременно с Р-гликопротеином и/или белками резистентности рака молочной железы. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами Р-гликопротеина и/или белков резистентности рака молочной железы и не должны влиять на повышение воздействия лекарственных средств, являющихся субстратами этих транспортеров.

10.2. Потенциально значимые лекарственные взаимодействия

Информация о лекарственных взаимодействиях софосбувира с потенциальными сопутствующими препаратами приводится в следующей таблице. Приведенное ниже описание лекарственных взаимодействий основано на потенциальных лекарственных взаимодействиях, возможных при приеме софосбувира.

Потенциально значимые лекарственные взаимодействия: изменение дозы или схемы приема может быть рекомендовано на основании исследований лекарственных взаимодействий или прогнозируемого взаимодействия^a

Сопутствующие препараты Класс препарата: Наименование препарата	Воздействие на концентрацию ^b	Клинические рекомендации
Противосудорожные средства карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, окскарбазепин	↓ софосбувир ↓ GS-331007	При совместном приеме софосбувира и карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала или окскарбазепина следует ожидать уменьшения концентрации софосбувира и, как следствие, снижения терапевтического эффекта софосбувира. Совместный прием не рекомендуется.
Противомикобактериальные средства: Рифабутин рифампин рифапентин	↓ софосбувир ↓ GS-331007	При совместном приеме софосбувира и рифабутина или рифапентина следует ожидать уменьшения концентрации софосбувира и, как следствие, снижения терапевтического эффекта софосбувира. Совместный прием не рекомендуется. Софосбувир не следует применять совместно с рифампином, являющимся сильным индукторы Р-гликопротеина в кишечнике.
Растительные добавки: Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)	↓ софосбувир ↓ GS-331007	Ингибиторы протеазы ВИЧ
Ингибиторы протеазы ВИЧ типранавир/ритонавир	↓ софосбувир ↓ GS-331007	При совместном приеме софосбувира и типранавира/ритонавира следует ожидать уменьшения концентрации софосбувира и, как следствие, снижения терапевтического эффекта софосбувира. Совместный прием не рекомендуется.

^a Таблица не является исчерпывающей.

^b ↓ = снижение.

11.0 ПРИМЕНЕНИЕ У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

11.1. Беременность

Категория риска при беременности X: Применение совместно с рибавирином или пегинтерфероном альфа и рибавирином

Необходимо соблюдать крайнюю осторожность с целью предотвращения беременности у женщин, проходящих лечение, а также у женщин-партнерш мужчин, получающих данную комбинацию. При лечении рибавирином или пегинтерфероном альфа и рибавирином способные к деторождению пациентки и пациенты со способными к деторождению партнерами должны использовать комбинацию двух эффективных средств контрацепции на протяжении всего лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания. Нет данных об эффективности системных гормональных контрацептивов у женщин, получающих лечение софосбувиром, поэтому при лечении софосбувиром в комбинации с рибавирином следует применять комбинацию двух негормональных средств контрацепции.

Данные исследований на животных:

При максимальных дозах у крыс и кроликов не наблюдалось воздействия на развитие плода.

11.2. Лактация

Нет данных о наличии софосбувира и его метаболитов в грудном молоке человека.

11.3. Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность софосбувира у детей младше 18 лет не изучалась.

11.3. Пожилые пациенты

Нет рекомендаций о коррекции дозы софосбувира у пожилых пациентов.

11.5 Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек от слабой до умеренной степени софосбувир должен назначаться с осторожностью. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (оцененная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) <30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе, безопасность и эффективность софосбувира не изучалась.

11.6. Печеночная недостаточность

Коррекция дозы софосбувира у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (класса А, В или С по шкале Чайлд-Пью) не требуется. Безопасность и эффективность софосбувира у пациентов с декомпенсированным циррозом не изучалась.

11.7. Пациенты с гепатитом С с коинфекцией ВИЧ-1

Безопасность и эффективность софосбувира оценивалась у 223 пациентов с гепатитом С, коинфицированных ВИЧ-1. Профиль безопасности у пациентов, инфицированных гепатитом С с коинфекцией ВИЧ был таким же, как у пациентов с моноинфекцией гепатита С. Увеличение уровня общего билирубина (3 или 4 степени) наблюдалось у 30/32 (94%) пациентов, получавших атазанавир в рамках противоретровирусной терапии. Повышение трансаминаз у пациентов не происходило. Среди пациентов, не получавших атазанавир увеличение уровня общего билирубина 3 или 4 степени наблюдалось у 2 (1,5%) пациентов. Такие же результаты получены у пациентов с моноинфекцией гепатита С, получавших софосбувир + рибавирин в исследованиях 3 фазы.

11.8 Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой, ожидающие трансплантации печени

Эффективность и безопасность лечения софосбувиром и рибавирином перед трансплантацией печени с целью предотвращения реинфекции вирусом гепатита С после трансплантации изучалась в открытом клиническом исследовании у инфицированных вирусом гепатита С пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, ожидающих трансплантации печени. Пациенты, инфицированные вирусом гепатита С, независимо от генотипа, имеющие гепатоцеллюлярную карциному, удовлетворяющую Миланским критериям (одиночная опухоль не более 5 см в диаметре или не более трех опухолевых узлов не более 3 см в диаметре, без внепеченочных раковых проявлений или признаков сосудистой инвазии опухоли), ежедневно получали 400 мг софосбувира и 1000-1200 мг

рибавирина в зависимости от массы тела в течение 24–48 недель либо до момента трансплантации печени. Промежуточный анализ проводился у 61 пациента, получавшего софосбувир и рибавирин. 45 пациентов имели инфекцию гепатита С генотипа 1; у 44 пациентов исходное значение по шкале Чайлд-Пью составляло менее 7 баллов; исходное нескорректированное значение по шкале MELD составляло <14 баллов у всех пациентов. Из 61 пациента, 41 пациент перенес трансплантацию печени после 48 недель лечения софосбувиром и рибавирином. Уровень РНК гепатита С у 37 пациентов к моменту трансплантации был менее нижнего предела количественного обнаружения. Из этих 37 пациентов у 36 подлежащих оценке пациентов частота вирусологического ответа после трансплантации составила 64% (23/36) через 12 недель после трансплантации. Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у пациентов, инфицированных гепатитом С, до трансплантации печени был сравним с результатами, полученными в клинических исследованиях 3 фазы у пациентов, получавших лечение софосбувиром и рибавирином.

11.9 Пациенты после трансплантации печени

Безопасность и эффективность софосбувира у пациентов после трансплантации печени не изучалась.

11.10 Пациенты с хроническим гепатитом С, инфицированные вирусом гепатита С 5 или 6 генотипа

Отсутствуют данные, на основании которых можно было бы сделать рекомендации по дозам для пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 5 или 6 генотипа.

12.0 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Воздействие более высоких доз не изучалось. Специфического антидота для софосбувира не существует. В случае передозировки следует проводить наблюдение за признаками токсичности у пациента. Лечение передозировки софосбувиром состоит из общих поддерживающих мер, включая контроль показателей жизненно важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента. В течение 4-часового сеанса гемодиализа выводилось 18% принятой дозы.

13.0. ФОРМА ВЫПУСКА / ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

СовиХеп выпускается в контейнерах по 28 таблеток с одним пакетом силикагеля и уплотнителем-амортизатором из полиэстера, укупоренных защищенной от детей крышкой в картонной пачке с листком-вкладышем.

Хранить при температуре от 15°C до 30°C

- Отпускать только в оригинальных контейнерах.
- Не использовать при повреждении или отсутствии защитной пленки на горлышке контейнера.

Ссылки:

1. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204671s000lbl.pdf (Совальди)

По лицензии компании Gilead Sciences Ireland UC

***Примечания редактора:**

1) Дозировка рибавирина по практическому опыту применения: доза рибавирина, зависящая от массы тела (для интерферона альфа 2а - <75 кг = 1000 мг и >75 кг = 1200 мг; для интерферона альфа 2в 15мг на 1 кг веса).

2) Применение софосбувира в комбинации с даклатасвиром для безинтерфероновой терапии гепатита С описано в [Рекомендациях по лечению гепатита С Европейской ассоциации по изучению болезней печени EASL](#).

3) Схема, успешность и продолжительность лечения зависят как от генотипа вируса, так и от степени поражения (фиброза) печени.