ЛП-№(008317)-(РГ-RU) от 27.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Велпатасоф, 100 мг + 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: велпатасвир + софосбувир.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг велпатасвира и 400 мг софосбувира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой от светло-розового до розового цвета.

На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Велпатасоф показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет и старше или с массой тела не менее 30 кг для лечения хронического гепатита С (ХГС) с инфекцией вируса гепатита С (ВГС) генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Велпатасоф должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения хронического гепатита С.

Режим дозирования

Одну таблетку препарата Велпатасоф рекомендуется принимать один раз в сутки независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

Таблица 1. Рекомендуемая продолжительность лечения при всех генотипах ВГС у взрослых

Популяция взрослых пациентов[a]	**Продолжительность лечения**
Пациенты без цирроза и пациенты с компенсированным циррозом	Велпатасоф в течение 12 недель Добавление рибавирина можно рассмотреть для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, с компенсированным циррозом (см. раздел 5.1)
Пациенты с декомпенсированным циррозом	Велпатасоф + рибавирин в течение 12 недель

[a] Включает пациентов, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и пациентов с рецидивом ВГС после трансплантации печени (см. раздел 4.4).

При использовании рибавирина в комбинации с препаратом Велпатасоф см. инструкцию по медицинскому применению рибавирина для дополнительной информации. Рекомендуется принимать рибавирин с едой, разделяя дозу препарата на два приема в день.

Таблица 2: Рекомендации по изменению дозы рибавирина для совместного приема с препаратом Велпатасоф у взрослых пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Взрослый пациент	**Доза рибавирина**
Класс В по классификации Чайлд-Пью-Туркотт (ЧПТ) цирроза печени у пациентов до трансплантации	1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг в день для пациентов с массой тела ≥75 кг
Класс С по классификации ЧПТ цирроза печени у пациентов до трансплантации Классы В или С по классификации ЧПТ цирроза печени у пациентов после трансплантации	Начальная доза составляет 600 мг, но может быть увеличена до 1000 мг/1200 мг (1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг в день для пациентов с массой тела ≥75 кг) в случае хорошей переносимости. Если начальная доза не является хорошо переносимой, то следует уменьшить дозу в соответствии с клиническими показаниями на основании концентрации гемоглобина.

В том случае, если рибавирин применяется для взрослых пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3 с компенсированным циррозом (до или после трансплантации), рекомендуемая доза рибавирина составляет 1000/1200 мг (1000 мг для взрослых пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг для взрослых пациентов с массой тела ≥75 кг).

Для изменения дозы рибавирина необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, содержащего рибавирин.

Прием препарата в случае возникновения рвоты

Пациентам следует знать, что в случае рвоты в течение 3 часов с момента приема препарата следует принять дополнительную таблетку препарата Велпатасоф. Если рвота возникла

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

более чем через 3 часа после приема препарата, дополнительную таблетку препарата Велпатасоф принимать не нужно (см. раздел 5.1).

Пропуск приема препарата

Если опоздание в приеме препарата Велпатасоф составило менее 18 часов, пациенту следует принять очередную дозу как можно скорее, а затем продолжить обычный прием препарата. Если опоздание в приеме препарата Велпатасоф составило более 18 часов, пациенту следует подождать и прием следующей таблетки осуществить в обычное время. Пациенту не следует принимать двойную дозу препарата Велпатасоф.

Взрослые пациенты, с предшествующей неудачей лечения режимом, включающим NS5A

Можно рассмотреть схему терапии Велпатасоф + рибавирин в течение 24 недель (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Велпатасоф для пациентов пожилого возраста не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы препарата Велпатасоф не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м^2) или с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение гемодиализа, данные по безопасности ограничены. Препарат Велпатасоф можно назначать данным группам пациентов (коррекция дозы при этом не требуется) в тех случаях, когда другие возможные варианты терапии не доступны (см. разделы 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы препарата Велпатасоф не требуется у пациентов с легкими, средними и тяжелыми нарушениями функции печени (классы А, В или С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт) (см. раздел 5.2). Безопасность и эффективность велпатасвира + софосбувира оценивалась у пациентов с циррозом печени класса В по классификации Чайлд-Пью-Туркотт, но не у пациентов с циррозом класса С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Дети

Рекомендуемая доза препарата Велпатасоф у подростков в возрасте от 12 лет и старше или с массой тела не менее 30 кг составляет одну таблетку (100 мг велпатасвира и 400 мг софосбувира) один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи в течение 12 недель.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эффективность и безопасность применения препарата Велпатасоф у детей младше 12 лет или с массой тела менее 30 кг не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. Таблетки не рекомендуется разжевывать или разламывать из-за горького вкуса.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к велпатасвиру, софосбувиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Пациентам, получающим сильные индукторы Р-гликопротеина и/или изоферментов цитохрома Р450 (CYP) (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]) (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью совместно с дигоксином, дабигатрана этексилатом (см. раздел 4.5).

Препарат Велпатасоф не следует одновременно применять с другими лекарственными препаратами, содержащими софосбувир.

Тяжелая брадикардия и блокада сердца (в частности, атриовентрикулярная (АВ) или синоатриальная блокада)

Наблюдались случаи жизнеугрожающей тяжелой брадикардии и блокады сердца (в частности, атриовентрикулярной (АВ) или синоатриальной блокады) при применении софосбувир-содержащих режимов в сочетании с амиодароном. Брадикардия, как правило, возникала в течение нескольких часов или дней, но наблюдались также случаи с более длительным временем ее развития, в основном, до двух недель после начала лечения ВГС-инфекции.

Амиодарон должен применяться у пациентов, которые принимают препарат Велпатасоф, только в случае, если другие альтернативные антиаритмические виды лечения не переносятся или противопоказаны.

В случае, если сопутствующий прием амиодарона считается необходимым, рекомендуется проводить тщательный мониторинг сердечных показателей пациентов в условиях стационара в течение первых 48 часов после начала совместного применения препаратов. После этого сердечный ритм следует контролировать в амбулаторных условиях или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

самостоятельно пациентом на ежедневной основе в течение не менее двух недель лечения. Ввиду продолжительного периода полувыведения амиодарона, мониторинг сердечных показателей также должен осуществляться у пациентов, которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев и должны начать прием препарата Велпатасоф.

Всех пациентов, принимающих или недавно принимавших амиодарон, следует предупредить о симптомах брадикардии и блокады сердца (в частности, атриовентрикулярной (АВ) или синоатриальной блокады) и порекомендовать незамедлительно обращаться за медицинской помощью в случае их возникновения.

Коинфекция ВГС/ВГВ (вирус гепатита С/вирус гепатита В)

Во время или после приема противовирусных препаратов прямого действия сообщалось о случаях повторной активации ВГВ, некоторые из которых приводили к летальным исходам. Скрининг на выявление ВГВ должен проводиться для всех пациентов перед началом лечения. Пациенты, имеющие сопутствующие коинфекции ВГС/ВГВ, имеют риск повторной активации ВГВ, поэтому их состояние следует отслеживать и контролировать в соответствии с действующими клиническими руководствами.

Пациенты с неудачей лечения по схеме, включающей NS5A

Клинические данные, подтверждающие эффективность софосбувира/велпатасвира для лечения пациентов, продемонстрировавших отсутствие результатов предыдущего лечения режимом, включающим другой ингибитор NS5A, отсутствуют. Тем не менее, на основании вариантов, ассоциированных с резистентностью к NS5A, обычно наблюдавшихся у пациентов с неэффективностью предыдущего лечения, включающего другой ингибитор NS5A, фармакологии велпатасвира *in vitro*, а также результатов лечения в исследованиях Фазы 3 с применением софосбувира/велпатасвира у пациентов, ранее не получавших лечение режимом, содержащим ингибитор NS5A, и исходно имевших варианты, ассоциированные с резистентностью к NS5A, лечение препаратом Велпатасоф + рибавирин в течение 24 недель может быть рассмотрено для пациентов с неудачей предыдущего лечения, включающего NS5A, и с высоким риском прогрессирования клинического заболевания при отсутствии альтернативных вариантов лечения.

Почечная недостаточность

Данные по безопасности применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение гемодиализа, ограничены. Препарат Велпатасоф можно назначать данным группам пациентов (коррекция дозы при этом не требуется) в тех случаях, когда другие возможные варианты терапии не доступны (см.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

разделы 5.1 и 5.2). При использовании препарата Велпатасоф в комбинации с рибавирином у пациентов с клиренсом креатинина (КК) <50 мл/мин необходимо также ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению рибавирина (см. разделы 4.8 и 5.2).

Применение совместно с умеренными индукторами Р-гликопротеина и/или умеренными индукторами изоферментов цитохрома Р450

Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина и/или умеренными индукторами изоферментов цитохрома Р450 (например, эфавиренз, модафинил, окскарбазепин или рифапентин), могут снижать концентрации софосбувира или велпатасвира в плазме крови, что может привести к ослаблению терапевтического действия препарата Велпатасоф. Совместное применение препарата Велпатасоф с такими препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Применение совместно с некоторыми схемами антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции

Препарат Велпатасоф увеличивает экспозицию тенофовира, особенно при совместном применении со схемой лечения ВИЧ, содержащей тенофовира дизопроксила фумарат и фармакокинетический усилитель (ритонавир или кобицистат). Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата на фоне применения препарата Велпатасоф и фармакокинетического усилителя не установлена. Необходимо оценивать потенциальные риски и пользу, связанные с одновременным приемом препарата Велпатасоф и комбинированного препарата с фиксированными дозами, содержащего элвитегравир/ кобицистат/ эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат или с приемом тенофовира дизопроксила фумарата совместно с усиленным ингибитором протеазы ВИЧ (например, атазанавиром или дарунавиром), особенно у пациентов с повышенным риском почечной дисфункции. Пациенты, принимающие препарат Велпатасоф совместно с такими препаратами, как элвитегравир/ кобицистат/ эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира дизопроксила фумарат и усиленный ингибитор протеазы ВИЧ, должны наблюдаться на предмет возникновения нежелательных реакций, связанных с тенофовиром. Для ознакомления с рекомендациями по контролю функции почек см. инструкцию по медицинскому применению препаратов, в состав которых входят тенофовира дизопроксила фумарат, эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат или элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат.

Применение у пациентов с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом может отмечаться улучшение контроля глюкозы, что может приводить к симптоматической гипогликемии после начала лечения препаратами прямого противовирусного действия для лечения гепатита С. Следует тщательно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

контролировать уровень глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, начинающих лечение препаратами прямого противовирусного действия, особенно в течение первых 3 месяцев, и, при необходимости, корректировать лекарственную терапию сахарного диабета. Врач, отвечающий за лечение пациента с сахарным диабетом, должен быть проинформирован о начале лечения гепатита С препаратами прямого противовирусного действия.

Цирроз класса С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт

Безопасность и эффективность препарата Велпатасоф не оценивалась у пациентов с циррозом класса С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт (см. разделы 4.8 и 5.1).

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Безопасность и эффективность препарата Велпатасоф у пациентов, инфицированных ВГС, перенесших трансплантацию печени, не оценивалась. При принятии решения относительно лечения с применением препарата Велпатасоф согласно рекомендуемому дозированию (см. раздел 4.2), следует руководствоваться оценкой потенциальных рисков и пользы для каждого пациента.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку препарат Велпатасоф содержит велпатасвир и софосбувир, при его приеме возможны любые случаи взаимодействия, обусловленные указанными действующими веществами по отдельности.

Возможное влияние препарата Велпатасоф на другие лекарственные средства

Велпатасвир является ингибитором переносчика Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), транспортных полипептидов органических анионов OATP1B1 и OATP1B3. Одновременное применение препарата Велпатасоф с лекарственными препаратами, представляющими собой субстраты указанных транспортеров, может повысить экспозицию этих лекарственных препаратов. См. Таблицу 3, в которой приведены примеры взаимодействий с чувствительными субстратами Р-гликопротеина (дигоксином), BCRP (розувастатином) и OATP (правастатином).

Возможное влияние других лекарственных средств на препарат Велпатасоф

Велпатасвир и софосбувир являются субстратами переносчика Р-гликопротеина и BCRP. Велпатасвир также является субстратом транспортера препаратов OATP1B. В исследовании *in vitro* наблюдали медленный метаболический оборот велпатасвира посредством изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4. Лекарственные препараты, являющиеся сильными индукторами Р-гликопротеина и/или сильными индукторами изоферментов CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4 (например, карбамазепин, фенобарбитал,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

фенитоин, рифампицин, рифабутин, зверобой продырявленный *[Hypericum perforatum]*), способны снизить концентрацию велпатасвира или софосбувира в плазме крови, что приводит к снижению терапевтического эффекта велпатасвира/софосбувира. Применение таких лекарственных препаратов с препаратом Велпатасоф противопоказано (см. раздел 4.3). Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина и/или изоферментов CYP (например, эфавиренз, модафинил, окскарбазепин или рифапентин), могут вызывать снижение концентрации велпатасвира или софосбувира в плазме крови, что может привести к ослаблению терапевтического эффекта препарата Велпатасоф. Совместное применение препарата Велпатасоф с такими лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Совместное применение с лекарственными препаратами, ингибирующими Р-гликопротеин или BCRP, может повысить концентрации велпатасвира или софосбувира в плазме крови. Лекарственные препараты, ингибирующие OATP, CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4, могут повысить концентрацию велпатасвира в плазме крови. Клинически значимые взаимодействия лекарственных препаратов с препаратом Велпатасоф, опосредованные ингибиторами Р-гликопротеина, BCRP, OATP или CYP450, не ожидаются. Препарат Велпатасоф может применяться совместно с ингибиторами Р-гликопротеина, BCRP, OATP и изоферментов CYP.

Пациенты, получающие антагонисты витамина К

Поскольку при совместном применении с препаратом Велпатасоф может изменяться функция печени, рекомендуется тщательный мониторинг значений международного нормализованного отношения (МНО).

Влияние противовирусных препаратов прямого действия на препараты, метаболизирующиеся в печени

Изменения функции печени при приеме противовирусных препаратов прямого действия могут оказывать влияние на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся в печени (например, иммуносупрессивных препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина), в отношении выведения ВГС из организма.

Взаимодействие препарата Велпатасоф и других лекарственных средств

В Таблице 3 представлен список установленных или потенциально клинически значимых взаимодействий лекарственных средств (90% доверительный интервал (ДИ) геометрического среднего, рассчитанного методом наименьших квадратов, был без изменений - "↔", повысился - "↑", понизился - "↓" в сравнении с установленными граничными значениями). Описанные случаи взаимодействия лекарственных средств основаны на исследованиях, проведенных с применением комбинации велпатасвир/ софосбувир или велпатасвира и софосбувира как отдельных действующих веществ, либо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

же существуют предпосылки для взаимодействия лекарственных средств, обусловленных применением комбинации велпатасвир/софосбувир. В таблицу включены не все препараты.

Таблица 3. Взаимодействия между препаратом Велпатасоф и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Велпатасоф**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ КИСЛОТНОСТЬ					
					Растворимость велпатасвира уменьшается с увеличением pH. Лекарственные средства, способные увеличивать pH желудка, могут снизить концентрацию велпатасвира
Антациды					
Например, Алюминия или Магния гидроксид; Кальция карбонат (Повышение pH желудка)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↔ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Рекомендуется сделать перерыв в 4 часа между приемом антацида и препарата Велпатасоф.
Антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов					
Фамотидин (40 мг однократно) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно)[c] Фамотидин одновременно с препаратом Велпатасоф [d] Циметидин[e] Низатидин[e] Ранитидин[e] (Повышение pH желудка)	Софосбувир	↔	↔		Антагонисты H_2-рецепторов могут применяться одновременно или с временными интервалами с препаратом Велпатасоф в дозе, которая не превышает дозы, сопоставимые с фамотидином 40 мг дважды в сутки.
	Велпатасвир	↓ 0,80 (0,70, 0,91)	↓ 0,81 (0,71, 0,91)		
Фамотидин (40 мг однократно) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно)[c] Фамотидин за 12 часов до препарата Велпатасоф [d] (Повышение pH желудка)	Софосбувир	↓ 0,77 (0,68, 0,87)	↓ 0,80 (0,73, 0,88)		
	Велпатасвир	↔	↔		
Ингибиторы протонной помпы					
Омепразол (20 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно, на голодный желудок)[c] Омепразол одновременно с препаратом Велпатасоф [d,]	Софосбувир	↓ 0,66 (0,55, 0,78)	↓ 0,71 (0,60, 0,83)		Не рекомендуется принимать совместно с ингибиторами протонной помпы. В том случае, когда рассматривается совместный прием, препарат Велпатасоф необходимо принимать с едой, за 4 часа до ингибитора протонной помпы в максимальных дозах, сопоставимых с 20 мг омепразола.
	Велпатасвир	↓ 0,63 (0,50, 0,78)	↓ 0,64 (0,52, 0,79)		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Велпатасоф**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Лансопразол[e] Рабепразол[e] Пантопразол[e] Эзомепразол[e] (Повышение pH желудка)					
Омепразол (20 мг 1 раз в стуки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно после еды)[c] Омепразол через 4 часа после приема препарата Велпатасоф[d] (Повышение pH желудка)	Софосбувир	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Велпатасвир	↓ 0,67 (0,58, 0,78)	↓ 0,74 (0,63, 0,86)		
ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА					
Амиодарон	Неизвестен эффект на концентрации амиодарона, велпатасвира и софосбувира.				Совместное применение амиодарона с софосбувир-содержащими режимами может приводить к развитию серьезной симптоматической брадикардии. Использовать только в случае отсутствия альтернативы. Рекомендуется тщательный мониторинг, если данный препарат применяется одновременно с препаратом Велпатасоф (см. разделы 4.4 и 4.8).
Дигоксин	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается:* ↔ Софосбувир				Одновременное применение препарата Велпатасоф с дигоксином может привести к повышению концентрации дигоксина. При совместном применении дигоксина с препаратом Велпатасоф следует соблюдать осторожность, рекомендуется регулярный контроль терапевтической концентрации дигоксина.
Дигоксин (0.25 мг однократно)[f] / Велпатасвир (100 мг однократно) (Ингибирование Р-гликопротеина)	Эффект, оказываемый на экспозицию велпатасвира, не изучался. *Ожидается:* ↔ Велпатасвир				
	Наблюдается: Дигоксин	↑ 1,9 (1,7, 2,1)	↑ 1,3 (1,1, 1,6)		
АНТИКОАГУЛЯНТЫ					
Дабигатрана этексилат (Ингибирование Р-гликопротеина)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↑ Дабигатран ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир				При совместном применении дабигатрана этексилата с препаратом Велпатасоф рекомендуется проводить клинический мониторинг с целью обнаружения признаков кровотечения и анемии. Анализ на свертываемость крови помогает выявить пациентов с повышенным риском кровотечения в связи с усилением воздействия дабигатрана.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Велпатасоф**
	Активный компонент	**Cmax**	**AUC**	**Cmin**	
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не исследовалось.				При использовании совместно со всеми антагонистами витамина К требуется тщательный мониторинг МНО. Это связано с изменением функции печени во время лечения препаратом Велпатасоф.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ					
Фенитоин Фенобарбитал (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Препарат Велпатасоф противопоказан одновременно с фенобарбиталом и фенитоином (см. радел 4.3).
Карбамазепин (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↓ Велпатасвир				Препарат Велпатасоф противопоказан одновременно с карбамазепином (см. радел 4.3).
	Наблюдается: Софосбувир	↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
Окскарбазепин (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается*: ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Ожидается, что совместное применение препарата Велпатасоф с окскарбазепином может понижать концентрацию софосбувира и велпатасвира, что приведет к снижению терапевтического эффекта препарата Велпатасоф. Одновременный прием не рекомендуется (см. раздел 4.4).
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА					
Кетоконазол	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается:* ↔ Софосбувир				Корректировка дозы препарата Велпатасоф или кетоконазола не требуется.
Кетоконазол (200 мг 2 раза в сутки) / Велпатасвир (100 мг однократно)[d]	Эффект на экспозицию кетоконазола не исследовался. *Ожидается:* ↔ Кетоконазол				
(Ингибирование Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома) Итраконазол[e] Вориконазол[e] Позаконазол[e] Изавуконазол[e]	*Наблюдается:* Велпатасвир	↑ 1,3 (1,0, 1,6)	↑ 1,7 (1,4, 2,2)		
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА					

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Велпатасоф**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) / Софосбувир (400 мг однократно)[d] (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Эффект, оказываемый на экспозицию рифампицина, не изучался. *Ожидается:* ↔ Рифампицин				Совместное применение препарата Велпатасоф с рифампицином противопоказано (см. раздел 4.3).
	Наблюдается: Софосбувир	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир (100 мг однократно) (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Эффект, оказываемый на экспозицию рифампицина, не изучался. *Ожидается:* ↔ Рифампицин				
	Наблюдается: Велпатасвир	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Рифабутин (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Велпатасвир				Совместное применение препарата Велпатасоф с рифабутином противопоказано (см. раздел 4.3).
	Наблюдается: Софосбувир	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		
Рифапентин (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Ожидается, что совместное применение препарата Велпатасоф с рифапентином может снижать концентрацию софосбувира и велпатасвира, что приведет к снижению терапевтического эффекта препарата Велпатасоф. Одновременный прием не рекомендуется (см. раздел 4.4).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ					
Тенофовира дизопроксила фумарат	Препарат Велпатасоф продемонстрировал повышение экспозиции тенофовира (ингибирование Р-гликопротеина). Повышение экспозиции тенофовира (AUC и C_{max}) составило около 40–80% во время совместного применения препарата Велпатасоф и тенофовира дизопроксила фумарата/ эмтрицитабина в различных схемах лечения ВИЧ. Пациенты, получающие одновременно тенофовира дизопроксила фумарат и препарат Велпатасоф, должны подвергаться мониторингу на выявление нежелательных реакций, связанных с тенофовира дизопроксила фумаратом. См. инструкцию по медицинскому применению препаратов, содержащих тенофовира дизопроксила фумарат, для получения рекомендаций по мониторингу функции почек (см. раздел 4.4).				
Эфавиренз/эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг/300 мг 1 раз в сутки) /	Эфавиренз	↔	↔	↔	Совместное применение препарата Велпатасоф с препаратами эфавиренз/ эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат ожидаемо снижает концентрацию велпатасвира.
	Софосбувир	↓ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Велпатасоф**
	Активный компонент	**Cmax**	**AUC**	**Cmin**	
Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c,d]	Велпатасвир	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	Совместное применение препарата Велпатасоф в схемах, содержащих эфавиренз, не рекомендуется (см. раздел 4.4).
Эмтрицитабин/ **рилпивирин**/тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/25 мг/300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c,d]	Рилпивирин	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Велпатасоф или эмтрицитабина/ рилпивирина/тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ					
Атазанавир, усиленный ритонавиром (300 мг/100 мг 1 раз в сутки) + Эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки) [c,d]	Атазанавир	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,6)	Корректировка дозы препарата Велпатасоф, атазанавира (усиленного ритонавиром) или эмтрицитабина/ тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Ритонавир	↔		↑ 1,3 (1,5, 1,4)	
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↑ 1,6 (1,4, 1,7)	↑ 2,4 (2,2, 2,6)	↑ 4,0 (3,6, 4,5)	
Дарунавир, усиленный ритонавиром (800 мг/100 мг 1 раз в сутки) + Эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c,d]	Дарунавир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Велпатасоф, дарунавира (усиленного ритонавиром) или эмтрицитабина/ тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Ритонавир	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↓ 0,62 (0,54, 0,71)	↓ 0,72 (0,66, 0,80)		
	Велпатасвир	↓ 0,76 (0,65, 0,89)	↔	↔	
Лопинавир, усиленный ритонавиром (4 х 200 мг/50 мг 1 раз в сутки) + Эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки) [c,d]	Лопинавир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Велпатасоф, лопинавира (усиленного ритонавиром) или эмтрицитабина/ тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Ритонавир	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↓ 0,59 (0,49 0,71)	↓ 0,7 (0,6, 0,8)		
	Велпатасвир	↓ 0,70 (0,59, 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4, 1,9)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ					
Ралтегравир (400 мг 2 раза в сутки)[g] + Эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки) [c,d]	Ралтегравир	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,5)	Корректировка дозы препарата Велпатасоф, ралтегравира или эмтрицитабина/тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	
Элвитегравир/	Элвитегравир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Велпатасоф**
	Активный компонент	**Cmax**	**AUC**	**Cmin**	
кобицистат/эмтрицитабин/ тенофовира алафенамида фумарат (150 мг/150 мг/200 мг/ 10 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки) [c,d]	Кобицистат	↔	↔	↑ 2,0 (1,7, 2,5)	Велпатасоф или элвитегравира/ кобицистата/эмтрицитабина/ тенофовира алафенамида фумарата не требуется.
	Тенофовира алафенамид	↔	↔		
	Софосбувир	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
	Велпатасвир	↑ 1,3 (1,2, 1,5)	↑ 1,5 (1,4, 1,7)	↑ 1,6 (1,4, 1,8)	
Элвитегравир/ кобицистат/эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат (150 мг/150 мг/200 мг/ 300 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[c,d]	Элвитегравир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Велпатасоф или элвитегравира/ кобицистата/эмтрицитабина/ тенофовира дизопроксила фумарата не требуется.
	Кобицистат	↔	↔	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↑ 1,4 (1,2, 1,5)	
Долутегравир (50 мг 1 раз в сутки) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)	Долутегравир	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Велпатасоф или долутегравира не требуется.
	Софосбувир	↔	↔		
	Велпатасвир	↔	↔	↔	
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ					
Зверобой продырявленный (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома)	Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир				Совместное применение препарата Велпатасоф со зверобоем продырявленным противопоказано (см. раздел 4.3).
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ					
Аторвастатин (40 мг однократно) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз в сутки)[d]	*Наблюдается:* Аторвастатин	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)		Корректировка дозы препарата Велпатасоф или аторвастатина не требуется.
Розувастатин	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается:* ↔ Софосбувир				Совместное применение препарата Велпатасоф и розувастатина может увеличить концентрацию розувастатина, и таким образом увеличить риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз. Розувастатин в дозе, не превышающей 10 мг, может применяться с препаратом Велпатасоф.
Розувастатин (10 мг однократно) / Велпатасвир (100 мг 1 раз в сутки) [d]	*Наблюдается*: Розувастатин	↑ 2,6 (2,3, 2,9)	↑ 2,7 (2,5, 2,9)		
(Ингибирование OATP1B и BCRP)	Эффект, оказываемый на воздействие велпатасвира, не изучался. *Ожидается*: ↔ Велпатасвир				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Велпатасоф**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Правастатин	Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается*: ↔ Софосбувир				Корректировка дозы препарата Велпатасоф или правастатина не требуется.
Правастатин (40 мг однократно) / Велпатасвир (100 мг 1 раз в сутки) [d]	*Наблюдается*: Правастатин	↑ 1,3 (1,1, 1,5)	↑ 1,4 (1,2, 1,5)		
(Ингибирование OATP1B)	Эффект, оказываемый на воздействие велпатасвира, не изучался. *Ожидается*: ↔ Велпатасвир				
Другие статины	*Ожидается*: ↑ Статины				Взаимодействия с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы не могут быть исключены. При совместном применении с препаратом Велпатасоф следует рассматривать уменьшение дозы статинов, также следует проводить тщательный мониторинг нежелательных реакций, связанных с приемом статинов.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ					
Метадон (поддерживающая терапия метадоном [30-130 мг/сутки]) / Софосбувир (400 мг 1 раз/сутки) [d]	R-метадон	↔	↔	↔	Корректировка дозы препарата Велпатасоф или метадона не требуется.
	S-метадон	↔	↔	↔	
	Софосбувир	↔	↑ 1,3 (1,0, 1,7)		
Метадон	Изучалось только взаимодействие с софосбувиром. *Ожидается*: ↔ Велпатасвир				
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ					
Циклоспорин (600 мг однократно) / Софосбувир (400 мг однократно)[f]	Циклоспорин	↔	↔		Корректировка дозы препарата Велпатасоф или циклоспорина на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы циклоспорина и тщательный мониторинг.
	Софосбувир	↑ 2,5 (1,9, 3,5)	↑ 4,5 (3,3, 6,3)		
Циклоспорин (600 мг однократно) [f] / Велпатасвир (100 мг однократно) [d]	Циклоспорин	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Велпатасвир	↑ 1,6 (1,2, 2,0)	↑ 2,0 (1,5, 2,7)		
Такролимус (5 мг однократно) [f] / Софосбувир (400 мг однократно) [d]	Такролимус	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,1 (0,84, 1,4)		Корректировка дозы препарата Велпатасоф или такролимуса на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы такролимуса и тщательный мониторинг.
	Софосбувир	↓ 0,97 (0,65, 1,4)	↑ 1,1 (0,81, 1,6)		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа) / Возможный механизм взаимодействия	**Влияние на концентрации лекарственного препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал)[a,b]**				**Рекомендации по совместному применению с препаратом Велпатасоф**
	Активный компонент	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Такролимус	Эффект, оказываемый на воздействие велпатасвира, не изучался. *Ожидается*: ↔ Велпатасвир				
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ					
Норгестимат/ этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/0,25 мг/ этинилэстрадиол 0,025 мг) / Софосбувир (400 мг 1 раз в сутки) [d]	Норэлгестромин	↔	↔	↔	Корректировка дозы пероральных контрацептивов не требуется.
	Норгестрел	↔	↑ 1,2 (0,98, 1,5)	↑ 1,2 (1,0, 1,5)	
	Этинилэстрадиол	↔	↔	↔	
Норгестимат/ этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг/ 0,215 мг/0,25 мг/ этинилэстрадиол 0,025 мг) / Велпатасвир (100 мг 1 раз в сутки) [d]	Норэлгестромин	↔	↔	↔	
	Норгестрел	↔	↔	↔	
	Этинилэстрадиол	↑ 1,4 (1,2, 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65, 1,1)	

a. Среднее соотношение (90% ДИ) фармакокинетики совместно принимаемого препарата с исследуемым лекарственным препаратом отдельно или в комбинации. Отсутствие эффекта = 1,00.
b. Все исследования межлекарственных взаимодействий проводились с участием здоровых добровольцев.
c. Принимаемый в составе препарата Велпатасоф.
d. Отсутствие ограничений фармакокинетического взаимодействия составляет 70–143%.
e. Эти препараты относятся к классу, в котором представляется возможным предвидеть подобные случаи взаимодействия.
f. Пределы биоэквивалентности/эквивалентности составляют 80–125%.
g. Отсутствие ограничений фармакокинетического взаимодействия составляет 50–200%.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет достаточных данных (менее 300 исходов беременностей) о применении софосбувира, велпатасвира или препарата Велпатасоф во время беременности.

Софосбувир

Результаты доклинических исследований не обнаружили прямую или опосредованную репродуктивную токсичность. Тем не менее, нельзя полностью оценить действие предельных концентраций софосбувира у крыс и соотнести его с действием рекомендуемых клинических доз у человека.

Велпатасвир

Исследования на животных показали возможную связь с репродуктивной токсичностью.

В качестве меры предосторожности применение препарата Велпатасоф в период беременности противопоказано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лактация

Неизвестно, проникают ли софосбувир, метаболиты софосбувира или велпатасвир в грудное молоко человека.

Имеющиеся данные по фармакокинетике у животных свидетельствуют о выделении велпатасвира и метаболитов софосбувира в грудное молоко.

Нельзя исключить риск для новорожденного/младенца. Таким образом, препарат Велпатасоф не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Велпатасоф на репродуктивную функцию у человека отсутствуют. Исследования применения софосбувира или велпатасвира на животных не выявили неблагоприятного влияния препарата на репродуктивную функцию.

Если рибавирин применяется совместно с препаратом Велпатасоф, следует обратить внимание на противопоказания, связанные с применением рибавирина во время беременности и кормления грудью (см. инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Велпатасоф не оказывает или оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

На основании объединенных данных клинических исследований Фазы 3, проведенных с участием пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, доля пациентов, которые окончательно прекратили лечение по причине нежелательных явлений, составила 0,2%, а доля пациентов, перенесших какие-либо тяжелые нежелательные явления, составила 3,2% для пациентов, получавших велпатасвир + софосбувир в течение 12 недель.

В соответствии с данными клинических исследований, головная боль, усталость и тошнота являлись наиболее частыми нежелательными явлениями (частота возникновения ≥10%), связанными с лечением, и отмечались у пациентов, принимавших велпатасвир + софосбувир в течение 12 недель. Эти и другие нежелательные явления были отмечены с аналогичной частотой у пациентов, получавших плацебо, в сравнении с пациентами, принимавшими велпатасвир + софосбувир.

Табличное резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Оценка нежелательных реакций на фоне приема велпатасвира + софосбувира основана на данных по безопасности, полученных из клинических исследований и в рамках пострегистрационного применения. Все нежелательные реакции представлены ниже в Таблице 4 и распределены по классам систем органов и частоте. Частота определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4: Нежелательные лекарственные реакции, идентифицированные при применении велпатасвира + софосбувира

Частота	**Нежелательная лекарственная реакция**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:	
Часто	сыпь[a]
Нечасто	ангионевротический отек[a]

[a] Нежелательная реакция, определенная в рамках пострегистрационного применения препарата, содержащего велпатасвир/софосбувир.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения сердечного ритма

Наблюдались случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца (в частности, атриовентрикулярной (АВ) или синоатриальной блокады) при применении софосбувир-содержащих режимов в сочетании с амиодароном и/или другими препаратами, которые снижают частоту сердечных сокращений (см. разделы 4.4 и 4.5).

Нарушения со стороны кожи

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона.

Особые популяции пациентов

Пациенты с декомпенсированным циррозом

Профиль безопасности велпатасвира + софосбувира оценивался в ходе одного открытого исследования, в котором пациенты с циррозом печени класса В по классификации Чайлд-Пью-Туркотт принимали велпатасвир + софосбувир в течение 12 недель (n = 90), велпатасвир + софосбувир + рибавирин в течение 12 недель (n = 87) или велпатасвир + софосбувир в течение 24 недель (n = 90). Наблюдавшиеся нежелательные явления соответствовали ожидаемым клиническим последствиям декомпенсированного заболевания печени или известному профилю токсичности рибавирина для пациентов, принимающих велпатасвир + софосбувир в сочетании с рибавирином.

Среди 87 пациентов, получавших лечение с применением велпатасвира + софосбувира + рибавирин в течение 12 недель, снижение гемоглобина до значения менее 10 г/дл и 8,5 г/дл во время лечения было отмечено у 23% и 7% пациентов соответственно. Рибавирин был отменен у 15% пациентов, принимавших велпатасвир + софосбувир + рибавирин в течение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

12 недель, вследствие нежелательных явлений.

Пациенты с почечной недостаточностью

Безопасность велпатасвира + софосбувира оценивалась в 12-недельном неконтролируемом клиническом исследовании, включавшем 59 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа. В этих условиях экспозиция метаболита софосбувира GS-331007 увеличивалась в 20 раз, превышая уровни, при которых при которых в доклинических исследованиях наблюдались нежелательные реакции. По результатам оценки этих ограниченных клинических данных по безопасности профиль нежелательных явлений и летальных исходов на фоне приема препарата практически не отличался от ожидаемого профиля у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Дети

Оценка безопасности применения велпатасвира + софосбувира у подростков в возрасте от 12 лет и старше основывается на данных, полученных в открытом клиническом исследовании Фазы 2 (исследование 1143), в котором принимало участие 102 пациента, принимавших велпатасвир + софосбувир в течение 12 недель. Наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали тем, которые наблюдались в клинических исследованиях велпатасвира + софосбувира с участием взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Наибольшей документально зафиксированной дозой софосбувира и велпатасвира являлась

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

однократная доза 1200 мг и однократная доза 500 мг соответственно. В исследованиях принимали участие взрослые здоровые добровольцы. При применении препарата в указанных дозах какого-либо неблагоприятного воздействия не отмечалось, а частота и тяжесть нежелательных явлений были аналогичны зарегистрированным в группах, получавших плацебо. Влияние более высоких доз неизвестно.

Лечение

Специфический антидот на случай передозировки препаратом Велпатасоф отсутствует. В случае передозировки следует контролировать состояние пациента на предмет выявления признаков интоксикации. Лечение передозировки препаратом Велпатасоф заключается в проведении общих поддерживающих мероприятий, включая регулярный контроль основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Гемодиализ может способствовать эффективному выведению доминирующего циркулирующего метаболита софосбувира GS-331007 (коэффициент экстракции 53%). Учитывая то, что велпатасвир в значительной степени связывается с белками, гемодиализ вряд ли приведет к существенному выведению велпатасвира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения гепатита С.

Код АТХ: J05AP55.

Механизм действия

Софосбувир является пангенотипным ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B вируса гепатита С (ВГС), необходимой для репликации вируса. Софосбувир – это нуклеотидное пролекарство, которое в результате внутриклеточного метаболизма преобразуется в фармакологически активный трифосфат (GS-461203), аналог уридина, который встраивается в РНК ВГС с помощью полимеразы NS5B и действует как терминатор цепи. GS-461203 (активный метаболит софосбувира) не является ингибитором человеческой ДНК- и РНК-полимераз, а также не является ингибитором митохондриальной РНК-полимеразы.

Велпатасвир является ингибитором ВГС, который воздействует на неструктурный белок ВГС NS5A, необходимый и для репликации РНК, и для формирования вирионов ВГС. Выборочные исследования резистентности и перекрестной резистентности *in vitro* показывают, что механизм действия велпатасвира — это воздействие на NS5A.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Противовирусная активность

В исследованиях с использованием репликонов ВГС значения эффективной концентрации (EC_{50}) софосбувира против полноразмерных репликонов генотипов 1a, 1b, 2a, 3a и 4a составили 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 и 0,04 мкмоль/л соответственно, а значения EC_{50} софосбувира против химерных репликонов генотипа 1b, несущих последовательности NS5B из генотипов 2b, 5a или 6a, составили 0,014–0,015 мкмоль/л. Медиана EC_{50} софосбувира в отношении химерных репликонов, несущих последовательности NS5B из клинических изолятов, составила 0,062 мкмоль/л для генотипа 1a; 0,102 мкмоль/л для генотипа 1b; 0,029 мкмоль/л для генотипа 2a и 0,081 мкмоль/л для генотипа 3a. Противовирусная активность софосбувира *in vitro* в отношении реже встречаемых генотипов 4, 5 и 6 была аналогичной активности в отношении генотипов 1, 2 и 3.

Значения EC_{50} велпатасвира против полноразмерных репликонов NS5A генотипов 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a и 6a составили от 0,002 до 0,021 мкмоль/л. Медиана EC_{50} велпатасвира против химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5A клинических изолятов с генотипами 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 4r, 5a и 6a, составили от 0,002 до 0,019 мкмоль/л.

Присутствие 40% сыворотки крови человека не оказывало влияния на активность софосбувира против ВГС, но снижало в 13 раз активность велпатасвира против репликонов генотипа 1a ВГС.

Софосбувир в комбинации с велпатасвиром не проявляли антагонистического действия при снижении уровня РНК ВГС в клетках репликонов.

Резистентность

В культуре клеток

Репликоны ВГС с пониженной чувствительностью к софосбувиру были выделены в клеточной культуре для многих генотипов, включая 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Пониженная чувствительность к софосбувиру была связана с первичным замещением S282T в NS5B в репликонах всех исследуемых генотипов. Направленный мутагенез замены S282T в репликонах генотипов 1–6 приводил к 2–18-кратному снижению чувствительности к софосбувиру и снижению репликативной активности вируса на 89 – 99% по сравнению с соответствующим вирусом дикого типа. В биохимических тестах способность активного трифосфата софосбувира (GS-461203) к ингибированию рекомбинантной полимеразы NS5B генотипов 1b, 2a, 3a и 4a с экспрессированием замены S282T была снижена по сравнению со способностью к ингибированию рекомбинантной полимеразы NS5B дикого типа, что подтверждено 8,5–24-кратным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

повышением 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}).

Репликоны ВГС с пониженной чувствительностью к велпатасвиру были выделены в клеточной культуре *in vitro* для многих генотипов, включая 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a. Замены в позициях 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 и 93 были связаны с резистентностью к ингибиторам NS5A. Варианты, ассоциированные с резистентностью, отобранные в двух или более генотипах, имели замены F28S, L31I/V и Y93H. Направленный мутагенез известных вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью, показал, что заменами, указывающими на >100-кратное сокращение чувствительности к велпатасвиру, являются M28G, A92K и Y93H/N/R/W в генотипе 1a, A92K в генотипе 1b, C92T и Y93H/N в генотипе 2b, Y93H в генотипе 3, а также L31V и P32A/L/Q/R в генотипе 6. Отдельные замены, исследованные в генотипах 2a, 4a или 5a, не указывали на >100-кратное снижение чувствительности к велпатасвиру. Комбинации этих вариантов часто указывали на более выраженное снижение чувствительности к велпатасвиру, чем отдельные варианты, ассоциированные с резистентностью.

В клинических исследованиях

Пациенты без цирроза и пациенты с компенсированным циррозом

В объединенном анализе пациентов без цирроза и с компенсированным циррозом, получавших велпатасвир + софосбувир в течение 12 недель в ходе трех исследований Фазы 3, 12 пациентов (2 с генотипом 1 и 10 с генотипом 3) были квалифицированы как подходящие для анализа резистентности ввиду вирусологической неудачи. Ни у одного из пациентов с ВГС генотипов 2, 4, 5 или 6 не развилась вирусологическая неудача.

В обоих случаях вирусологической неудачи при генотипе 1 ВГС были выявлены варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью: один с заменой Y93N, другой с L31I/V и Y93H. У обоих пациентов исходно варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью, не выявлялись. Варианты, ассоциированные с резистентностью к нуклеозидному ингибитору NS5B, у этих 2 пациентов на момент вирусологической неудачи выявлены не были.

Из 10 пациентов с генотипом 3 и вирусологической неудачей, Y93H выявили у всех 10 пациентов на момент неудачи, у 4 пациентов Y93H также обнаруживался исходно. Варианты, ассоциированные с резистентностью к нуклеозидному ингибитору NS5B, на момент неудачи не были выявлены ни у одного из 10 пациентов.

Пациенты с декомпенсированным циррозом

В ходе одного из исследований Фазы 3 у пациентов с декомпенсированным циррозом, получавших велпатасвир + софосбувир + рибавирин в течение 12 недель, 3 пациента (1 с генотипом 1 и 2 с генотипом 3) были квалифицированы как подходящие для анализа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

резистентности ввиду вирусологической неудачи. Ни у одного из пациентов с генотипом 2 или 4 ВГС при лечении велпатасвиром + софосбувиром + рибавирин в течение 12 недель не развилась вирусологическая неудача.

Из трех пациентов два пациента с генотипом 3 имели вариант Y93H в NS5A, ассоциированный с резистентностью, возникший на момент неудачи, и у другого пациента был вариант Y93H исходно и на момент вирусологической неудачи, а также на момент неудачи были выявлены на низком уровне (<5%) варианты N142T и E237G, ассоциированные с резистентностью к нуклеозидному ингибитору NS5B. Анализ фармакокинетики у этого пациента указывал на отсутствие приверженности к лечению.

В данном исследовании у 2 пациентов, получавших лечение велпатасвиром + софосбувиром в течение 12 или 24 недель без рибавирина, наряду с L159F развился вариант NS5B S282T на низком уровне (<5%).

Влияние исходных уровней вариантов вируса гепатита С, ассоциированных с резистентностью, на результат лечения

Пациенты без цирроза и пациенты с компенсированным циррозом

Из 1035 пациентов, получавших лечение велпатасвиром/софосбувиром в трех клинических исследованиях Фазы 3, 1023 пациента были включены в анализ вариантов NS5A, ассоциированных с резистентностью. У 380 из 1023 пациентов (37%) исходно имелись варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью. У пациентов, инфицированных ВГС генотипов 2, 4 и 6, варианты NS5A, ассоциированные с резистентностью, встречались чаще (70%, 63% и 52% соответственно), чем у пациентов с генотипом 1 (23%), генотипом 3 (16%) и генотипом 5 (18%) ВГС.

Присутствующие исходно варианты, ассоциированные с резистентностью, не оказывали существенного воздействия на частоту достижения УВО12 у пациентов с генотипом 1, 2, 4, 5 и 6 ВГС. Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 3, исходно с вариантом Y93H в NS5A, ассоциированным с резистентностью, реже достигали УВО12 в сравнении с пациентами без Y93H после лечения велпатасвиром + софосбувиром в течение 12 недель (84,0% в сравнении с 96,4%).

Дети

Наличие вариантов NS5A и NS5B, ассоциированных с резистентностью, не оказывало влияния на исход лечения. Все пациенты, имевшие исходно варианты, ассоциированные с резистентностью к NS5A или нуклеозидному ингибитору NS5B, достигли УВО через 12 недель лечения велпатасвиром + софосбувиром.

Перекрестная резистентность

Данные *in vitro* предполагают, что большинство вариантов NS5A, ассоциированных с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

резистентностью, которая указывает на устойчивость к ледипасвиру и даклатасвиру, оставались чувствительными к велпатасвиру. Велпатасвир был полностью активен при замене S282T в NS5B, ассоциированной с резистентностью к софосбувиру, в то время как все велпатасвир-резистентные замены в NS5A были полностью чувствительны к софосбувиру. Софосбувир и велпатасвир были в полной степени активны против замен, связанных с резистентностью к другим классам препаратов прямого противовирусного действия с разными механизмами действия, например, к ненуклеозидным ингибиторам NS5B и ингибиторам протеазы NS3. Эффективность велпатасвира + софосбувира не оценивалась у пациентов с предшествующей неудачей лечения другими схемами, включающими ингибитор NS5A.

Дети

Эффективность применения комбинации велпатасвир/софосбувир в течение 12 недель у детей в возрасте от 12 лет и < 18 лет, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4 или 6, оценивалась в открытом клиническом исследовании Фазы 2, включавшем 102 пациента с ХГС.

В общей сложности 80 пациентов (78%) ранее не получали противовирусную терапию, а 22 пациента (22%) имели опыт лечения. Средний возраст составлял 15 лет (от 12 до 17 лет); 51% пациентов были женского пола; 73% были европеоидной расы, 9% – афроамериканцы, 11% – азиатского происхождения; 14% были испаноговорящие/латиноамериканского происхождения; средний ИМТ составлял 22,7 кг/м^2 (в диапазоне от 12,9 до 48,9 кг/м^2); средняя масса тела составляла 61 кг (в диапазоне от 22 до 147 кг); 58% исходно имели уровень РНК ВГС, превышающий или равный 800 000 МЕ/мл; соотношение пациентов с генотипами 1, 2, 3, 4 или 6 ВГС составляло 74%, 6%, 12%, 2% и 6% соответственно; ни один пациент не имел установленный цирроз печени. Большинство пациентов (89%) были инфицированы путем вертикальной передачи.

Общая частота УВО составила 95% (97/102): 93% (71/76) у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1 и 100% у пациентов с ХГС генотипа 2 (6/6), генотипа 3 (12/12), генотипа 4 (2/2) и генотипа 6 (6/6). У одного пациента, который раньше прекратил лечение, развился рецидив; другие четыре пациента, которые не достигли УВО12, не соответствовали критериям вирусологической неудачи (например, потеря из-под наблюдения).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакокинетические свойства софосбувира, основного циркулирующего неактивного метаболита софосбувира (GS-331007) и велпатасвира оценивались у здоровых добровольцев, а также у пациентов с хроническим гепатитом С. После приема велпатасвира + софосбувира внутрь софосбувир быстро всасывается, и средняя максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 1 час после приема дозы. Средние максимальные концентрации неактивного метаболита (GS-331007) в плазме крови наблюдаются через 3 часа после приема дозы. Средние максимальные концентрации велпатасвира наблюдаются через 3 часа после приема дозы.

По результатам популяционных фармакокинетических исследований у пациентов, инфицированных ВГС, в равновесном состоянии значения AUC_{0-24} софосбувира (n = 982), неактивного метаболита (GS-331007) (n = 1428) и велпатасвира (n = 1425) составили 1260, 13970 и 2970 нг•ч/мл соответственно. Значения C_{max} софосбувира, неактивного метаболита (GS-331007) и велпатасвира в равновесном состоянии составили 566, 868 и 259 нг/мл соответственно. AUC_{0-24} и C_{max} софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) были аналогичными у здоровых взрослых и у пациентов с инфекцией ВГС. Относительно здоровых субъектов (n = 331) показатели AUC_{0-24} и C_{max} велпатасвира были, соответственно, на 37% и 41% ниже у пациентов, инфицированных ВГС.

Влияние приема пищи

Прием однократной дозы велпатасвира + софосбувира с умеренно жирной пищей (~600 ккал, 30% жира) или с пищей повышенной жирности (~800 ккал, 50% жира) приводил к повышению AUC_{0-inf} велпатасвира на 34% и 21% соответственно и к повышению C_{max} на 31% и 5% соответственно, по сравнению с приемом препарата натощак. Пища с умеренным или высоким содержанием жира повышала значение AUC_{0-inf} софосбувира на 60% и 78% соответственно, однако не оказывала существенного влияния на C_{max} софосбувира. Пища с умеренным или высоким содержанием жира не изменяла значение AUC_{0-inf} неактивного метаболита (GS-331007), но приводила к снижению C_{max} на 25% и 37% соответственно. Процент отклика в исследованиях Фазы 3 был одинаковым у пациентов, инфицированных ВГС, принимавших велпатасвир + софосбувир вместе с приемом пищи или в другое время. Препарат Велпатасоф может приниматься независимо от приема пищи.

Распределение

Степень связывания софосбувира с белками плазмы крови человека составляет 61–65%. Связывание происходит независимо от концентрации лекарственного препарата в диапазоне от 1 мкг/мл до 20 мкг/мл. Связывание неактивного метаболита (GS-331007) с белками плазмы крови человека было минимальным. После однократного приема дозы 400 мг [^{14}C]-софосбувира у здоровых добровольцев коэффициент соотношения [^{14}C]-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

радиоактивности крови и плазмы составил приблизительно 0,7.

Степень связывания велпатасвира с белками плазмы крови человека составляет >99,5%. Связывание происходит независимо от концентрации лекарственного препарата в диапазоне от 0,09 мкг/мл до 1,8 мкг/мл. После однократного приема дозы 100 мг [^{14}C]-велпатасвира у здоровых добровольцев коэффициент соотношения [^{14}C]-радиоактивности крови и плазмы был в диапазоне от 0,52 до 0,67.

Биотрансформация

Софосбувир метаболизируется преимущественно в печени с образованием фармакологически активного нуклеозидного аналога трифосфата GS-461203. Метаболический путь активации включает последовательный гидролиз эфира карбоновой кислоты, который катализируется катепсином А человека или карбоксилэстеразой 1, и расщепление фосфорамидата нуклеотид-связывающим белком 1 с гистидиновыми триадами с последующим фосфорилированием в процессе биосинтеза пиримидинового нуклеотида. Дефосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного неактивного метаболита (GS-331007), который не поддается эффективному рефосфорилированию и не обладает действием против ВГС *in vitro*. Софосбувир и неактивный метаболит (GS-331007) не являются субстратами или ингибиторами UGT1A1 или изоферментов CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. После приема однократной дозы 400 мг [^{14}C]-софосбувира внутрь, доля неактивного метаболита (GS-331007) составляет приблизительно >90% от общей системной экспозиции.

Велпатасвир является субстратом изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 с медленным оборотом. При приеме однократной дозы 100 мг [^{14}C]-велпатасвира, большая часть (>98%) радиоактивности в плазме крови приходилось на исходную субстанцию препарата. Моногидроксилированный и дезметилированный велпатасвир – метаболиты, идентифицированные в плазме крови человека. Неизмененный велпатасвир является основной субстанцией, присутствующей в кале.

Элиминация

После однократного приема внутрь [^{14}C]-софосбувира в дозе 400 мг, средняя величина общего выведения радиоактивности [^{14}C] составила более 92%, из которой приблизительно 80%, 14% и 2,5% выводилось с мочой, калом и выдыхаемым воздухом соответственно. Большую часть дозы софосбувира, выводимой с мочой, составлял неактивный метаболит (GS-331007) (78%) и лишь 3,5% выводилось в неизмененном виде. Эти данные показывают, что почечный клиренс является основным путем выведения неактивного метаболита (GS-331007). Средний терминальный период полувыведения софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) после приема велпатасвира + софосбувира составляет 0,5 и 25

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

часов соответственно.

После однократного приема внутрь [^{14}C]-велпатасвира в дозе 100 мг, средняя величина общего выведения радиоактивности [^{14}C] составила 95%, из которой приблизительно 94% и 0,4% выводилось с калом и мочой соответственно. Неизмененный велпатасвир являлся основной субстанцией, присутствовавшей в кале, из расчета около 77% от принятой дозы, с дальнейшим образованием моногидроксилированного велпатасвира (5,9%) и дезметилированного велпатасвира (3,0%). Эти данные указывают на то, что экскреция исходной субстанции препарата с жёлчью является основным путем выведения велпатасвира. Средний терминальный период полувыведения велпатасвира после приема велпатасвира + софосбувира составляет около 15 часов.

Линейность (нелинейность)

Значение AUC велпатасвира повышается приблизительно пропорционально принятой дозе в диапазоне доз от 25 мг до 150 мг. Значения AUC софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) приблизительно пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз от 200 мг до 1200 мг.

Вероятность лекарственного взаимодействия софосбувира/велпатасвира *in vitro*

Софосбувир и велпатасвир являются субстратами транспортеров Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), а неактивный метаболит (GS-331007) – нет. Велпатасвир также является субстратом OATP1B. В исследовании *in vitro* наблюдали медленный метаболический оборот велпатасвира посредством изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4.

Велпатасвир является ингибитором транспортера Р-гликопротеина, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3, и его участие во взаимодействии препаратов с этими транспортерами, прежде всего, ограничивается процессом абсорбции. При клинически значимой концентрации в плазме велпатасвир не ингибирует печеночный белок-транспортер солей желчных кислот (BSEP), котранспортерный белок натрия таурохолата (NTCP), OATP2B1, OATP1A2 или переносчики органических катионов (OCT1) и почечных транспортеров OCT2, OAT1, OAT3, белок множественной лекарственной резистентности (MRP2) или белок экструзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1) или изоферменты системы цитохрома P450 или уридинглюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1.

Софосбувир и неактивный метаболит (GS-331007) не являются ингибиторами транспортеров Р-гликопротеина, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1. Неактивный метаболит (GS-331007) не является ингибитором OAT1, OCT2 и MATE1.

Пол и раса

Расовая принадлежность или пол не оказывают клинически значимого эффекта на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

фармакокинетику софосбувира, неактивного метаболита (GS-331007) или велпатасвира.

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию компонентов препарата Велпатасоф по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек (как описано ниже) суммировано в Таблице 15.

Таблица 15: Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию (AUC) софосбувира, его метаболита GS-331007 и велпатасвира по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек

	Пациенты без ВГС					**Пациенты, инфицированные ВГС**	
	Почечная недостаточность легкой степени тяжести (рСКФ ≥50 и <80 мл/мин / 1,73 м^2)	Почечная недостаточность средней степени тяжести (рСКФ ≥30 и <50 мл/мин / 1,73 м^2)	Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин / 1,73 м^2)	Терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа		Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин / 1,73 м^2)	Терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа
				Прием дозы препарата за 1 час до проведения диализа	Прием дозы препарата через 1 час до проведения диализа		
Софосбувир	↑ в 1,6 раз	↑ в 2,1 раз	↑ в 2,7 раз	↑ в 1,3 раз	↑ в 1,6 раз	↑ в ~2 раза	↑ в 1,8 раз
GS-331007	↑ в 1,6 раз	↑ в 1,9 раз	↑ в 5,5 раз	↑ в ≥10 раз	↑ в ≥20 раз	↑ в ~7 раз	↑ в 18 раз
Велпатасвир	-	-	↑ в 1,5 раза	-	-	-	↑ в 1,4 раз

Фармакокинетика софосбувира изучалась после приема разовой дозы софосбувира 400 мг взрослыми пациентами, не инфицированными ВГС, с нарушением функции почек легкой (рСКФ ≥50 и <80 мл/мин/1,73 м^2), средней (рСКФ ≥30 и <50 мл/мин/1,73 м^2) и тяжелой (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) степени тяжести, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым необходимо проведение гемодиализа. Фармакокинетику софосбувира оценивали в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ >80 мл/мин/1,73 м^2). Неактивный метаболит GS-331007 эффективно выводился при гемодиализе с коэффициентом экстракции примерно 53%. После однократного приема 400 мг софосбувира при 4-часовом сеансе гемодиализа выводилось 18% принятой дозы софосбувира.

Фармакокинетика софосбувира и GS-331007 у пациентов, инфицированных ВГС, с почечной недостаточностью тяжелой степени, принимавших софосбувир в дозе 200 мг с рибавирином (n = 10) или софосбувир в дозе 400 мг с рибавирином (n = 10) в течение 24 недель или комбинацию ледипасвир/софосбувир в дозе 90 мг/400 мг в течение 12 недель (n = 18) была сопоставима с фармакокинетикой у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, не инфицированных ВГС.

Фармакокинетика велпатасвира изучалась после приема разовой дозы велпатасвира 100 мг взрослыми пациентами, не инфицированными ВГС, с нарушением функции почек тяжелой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

степени (рСКФ <30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта).

Фармакокинетика велпатасвира, софосбувира и GS-331007 изучалась у пациентов, инфицированных ВГС, с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа, принимавших велпатасвир + софосбувир в течение 12 недель (n = 59), и оценивалась в сравнении с пациентами без почечной недостаточности, принимавшими участие в клинических исследованиях велпатасвира/софосбувира 2/3 Фазы.

Печеночная недостаточность

Популяционные анализы фармакокинетики у взрослых пациентов, инфицированных ВГС, показали, что цирроз печени (включая декомпенсированный цирроз) не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007).

Популяционные анализы фармакокинетики у взрослых пациентов, инфицированных ВГС, показали, что цирроз печени (включая декомпенсированный цирроз) не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию велпатасвира (см. раздел 4.2).

Лица пожилого возраста

На основании популяционного анализа фармакокинетики у пациентов, инфицированных ВГС, в диапазоне от 18 до 82 лет возраст не оказывает клинически значимого эффекта на экспозицию софосбувира, неактивного метаболита (GS-331007) или велпатасвира.

Масса тела

На основании популяционных анализов фармакокинетики у взрослых установлено, что масса тела не оказывает клинически существенного влияния на экспозицию софосбувира или велпатасвира.

Дети

Экспозиция велпатасвира, софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у пациентов детского возраста от 12 лет и старше, принимавших препарат велпатасвир/софосбувир в дозе 100 мг/400 мг внутрь один раз в день, была аналогична экспозиции у взрослых пациентов, принимавших препарат велпатасвир/софосбувир в дозе 100 мг/400 мг внутрь один раз в день.

Фармакокинетика велпатасвира, софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у детей в возрасте младше 12 лет с массой тела менее 30 кг не установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Коповидон

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Готовая пленочная оболочка

Краситель оксид железа красный (Е172)

или

Поливиниловый спирт

Макрогол 4000

Титана диоксид (Е171)

Тальк

Краситель оксид железа красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 7 или 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 или 30 таблеток помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления. Свободное пространство может быть заполнено ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 4 контурных ячейковых упаковок (для фасовки по 7 таблеток) или по 3 контурных ячейковых упаковок (для фасовки по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Пачки помещают в групповую упаковку. На пачку может быть наклеена

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. На пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

По 1 банке вместе листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Пачки помещают в групповую упаковку. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. На пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28715
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общая характеристика лекарственного препарата Велпатасоф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.