

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Софбувир, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: софосбувир.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 400 мг софосбувира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые.

На изломе таблетка белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат показан к применению в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов и детей в возрасте от 12 до 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата для взрослых и детей от 12 до 18 лет составляет 1 таблетка один раз в сутки.

Препарат Софбувир должен применяться в комбинации с другими лекарственными препаратами.

Монотерапия софосбувиром не рекомендуется. Также см. инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, применяемых совместно с софосбувиром. Лекарственные препараты, рекомендуемые к совместному применению с софосбувиром, и длительность комбинированной терапии представлены в таблице 1.

Таблица 1. Лекарственные препараты, рекомендуемые к совместному применению с софосбувиром, и длительность комбинированной терапии для взрослых пациентов и пациентов детского возраста от 12 лет и старше

Популяция пациентов*	Терапия	Длительность
Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С генотипов 1, 4, 5 или 6	Софосбувир + рибавирин ^c + пэгинтерферон альфа	12 недель ^{a, b}
	Софосбувир + рибавирин ^c Только для применения у пациентов, которые не переносят или не подходят для терапии пэгинтерфероном альфа (см. раздел 4.4)	24 недели
Взрослые пациенты и пациенты детского возраста от 12 лет и старше с хроническим гепатитом С генотипа 2	Софосбувир + рибавирин ^{c, d}	12 недель ^b
Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 3	Софосбувир + рибавирин ^c + пэгинтерферон альфа	12 недель ^b
	Софосбувир + рибавирин ^c	24 недели
Пациенты детского возраста от 12 лет и старше с хроническим гепатитом С генотипа 3	Софосбувир + рибавирин ^d	24 недели
Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С, ожидающие трансплантацию печени	Софосбувир + рибавирин ^c	До трансплантации печени ^e

* Включает пациентов, одновременно инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

^a Для пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1, которые ранее получали терапию, отсутствуют данные о комбинированной терапии софосбувиром, рибавирином и пэгинтерфероном альфа (см. раздел 4.4).

^b Следует рассмотреть возможность потенциального увеличения продолжительности лечения с 12 недель до 24 недель, особенно для подгрупп пациентов, у которых имеются один или несколько факторов, исторически связанных с более низкой частотой ответа на терапию препаратами на основе интерферона (например, прогрессирующий фиброз/цирроз, высокая вирусная нагрузка на исходном уровне, негроидная раса, наличие не-СС-аллеля гена IL28B, отсутствие ответа на предшествующее лечение пэгинтерфероном альфа и рибавирином).

^c Для взрослых пациентов доза рибавирина определяется исходя из массы тела пациента (<75 кг = 1000 мг и ≥75 кг = 1200 мг); препарат принимают внутрь во время еды в два приема.

^d Рекомендованные дозы рибавирина для детей 12 лет и старше см. в таблице 2.

^e См. ниже подраздел «Особые группы пациентов» («Пациенты, ожидающие трансплантацию печени»).

Пациентам детского возраста 12 лет и старше рекомендуется принимать рибавирин внутрь во время еды в два приема следующим образом (табл. 2).

Таблица 2. Рекомендованные дозы рибавирина в комбинации с софосбувиром у детей, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), от 12 лет и старше

Масса тела, кг	Суточная доза рибавирина*
<47	15 мг/кг/сут
47–49	600 мг/сут
50–65	800 мг/сут
66–80	1000 мг/сут
>81	1200 мг/сут

* Суточная доза рибавирина корректируется в зависимости от массы тела и принимается внутрь в виде разделенной на два приема дозы во время еды.

Данные о совместном применении с другими противовирусными препаратами для лечения гепатита С см. в разделе 4.4.

Корректировка дозы у взрослых пациентов

Не рекомендуется снижать дозу софосбувира.

Если софосбувир применяется в комбинации с пэгинтерфероном альфа и у пациента развилась серьезная нежелательная реакция, потенциально связанная с пэгинтерфероном альфа, дозу последнего следует уменьшить или прекратить его прием. Для получения дополнительной информации о возможности снижения дозы и/или прекращении терапии пэгинтерфероном альфа см. инструкции по медицинскому применению пэгинтерферона альфа.

Если у пациента развилась серьезная нежелательная реакция, потенциально связанная с рибавирином, то следует уменьшить дозу рибавирина или прекратить его применение, если возможно, до того момента, когда нежелательная реакция исчезнет или уменьшится ее тяжесть. В таблице 3 приведены рекомендации по изменению дозы рибавирина и его отмене с учетом концентрации гемоглобина и состояния сердечно-сосудистой системы пациента.

Таблица 3. Руководство по изменению дозы рибавирина при его совместном применении с софосбувиром у взрослых пациентов

Лабораторные значения	Снизить дозу рибавирина до 600 мг/сут, если:	Отменить прием рибавирина, если:
Концентрация гемоглобина у пациентов без заболевания сердца	<10 г/дл	<8,5 г/дл

Концентрация гемоглобина у пациентов с заболеванием сердца в анамнезе в стабильном состоянии	снижение концентрации гемоглобина на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель терапии	< 12 г/дл, несмотря на применение препарата в течение 4 недель в пониженной дозе
--	---	--

После отмены рибавирина вследствие отклонения от нормы лабораторного показателя или развития клинических симптомов можно попробовать возобновить терапию рибавирином в дозе 600 мг в сутки, а далее увеличить дозу до 800 мг в сутки, однако не рекомендуется повышать дозу рибавирина до первоначальной (1000–1200 мг в сутки).

Корректировка дозы у детей 12 лет и старше

Снижение дозы софосбувира не рекомендуется.

Если у пациента наблюдается серьезная нежелательная реакция, потенциально связанная с применением рибавирина, следует скорректировать дозу рибавирина или отменить препарат, если применимо, до прекращения нежелательной реакции или уменьшения степени тяжести реакции. Рекомендации по коррекции дозы рибавирина или его отмене см. в инструкции по применению рибавирина.

Отмена терапии у взрослых и детей 12 лет и старше

Если полностью прекращено применение других лекарственных препаратов, назначавшихся в комбинации с софосбувиром, следует отменить и терапию софосбувиром (см. раздел 4.4).

Пропуск приема препарата или возникновение рвоты

Если опоздание в приеме софосбувира составило менее 18 часов, пациенту следует как можно скорее принять очередную дозу, а затем продолжить обычный прием препарата.

Если опоздание в приеме софосбувира составило более 18 часов, пациенту следует подождать и прием следующей таблетки осуществить в обычное время.

Необходимо информировать пациента, что прием двойной дозы не рекомендуется.

Если у пациента возникла рвота в течение 2 часов после приема софосбувира, необходимо принять еще одну дозу препарата.

Если у пациента возникла рвота спустя 2 часа после приема софосбувира, нет необходимости в приеме еще одной дозы препарата (всасывание большей части дозы препарата происходит в течение 2 часов).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется корректировать дозу препарата у пожилых пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется корректировать дозу софосбувира у пациентов с почечной недостаточностью

легкой или средней степени тяжести. Данные по безопасности применения софосбувира у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²) и с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, ограничены. Софосбувир может применяться у данных групп пациентов без коррекции дозы, когда другие подходящие варианты лечения недоступны (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется корректировать дозу софосбувира у пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени тяжести (класс А, В или С по классификации Чайлд–Пью–Туркотт) (см. раздел 5.2). Безопасность и эффективность софосбувира у пациентов с декомпенсированным циррозом печени не установлены (см. раздел 4.3).

Пациенты, ожидающие трансплантацию печени

При определении длительности применения софосбувира у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, необходимо руководствоваться оценкой соотношения польза–риск для конкретного пациента.

Взрослые пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Терапия софосбувиром в комбинации с рибавирином в течение 24 недель показана к применению у пациентов, перенесших трансплантацию печени. Рекомендуется принимать рибавирин в начальной дозе, соответствующей 400 мг, внутрь в два приема во время еды. При хорошей переносимости начальной дозы ее можно увеличить вплоть до максимальной – 1000–1200 мг в сутки (1000 мг для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг для пациентов с массой тела ≥ 75 кг). При плохой переносимости начальной дозы рибавирина ее необходимо снизить в соответствии с клиническими показателями на основании значения уровня гемоглобина (см. раздел 5.1).

Дети

Безопасность и эффективность терапии софосбувиром у детей до 12 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь, во время приема пищи. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки не следует разжевывать или разламывать в связи с неприятным вкусом действующего вещества.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к софосбувиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Декомпенсированный цирроз печени, если препарат Софбувир применяют в

комбинации с пэгинтерфероном альфа/рибавирином или с рибавирином (безопасность и эффективность не установлены); см. также противопоказания к применению пэгинтерферона альфа и рибавирина в инструкциях по медицинскому применению соответствующих препаратов.

- Пациентам, получающим сильные индукторы Р-гликопротеина (Р-gp) в кишечнике (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*],). Одновременное применение может значительно снижать плазменную концентрацию софосбувира и приводить к снижению эффективности препарата Софбувир (см. раздел 4.5).
- Беременность.
- Детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- У пациентов с ВГС генотипов 1, 4, 5 и 6, ранее получавших противовирусную терапию, особенно в случаях, когда имели место один и более факторов, исторически связанных с низкой частотой ответа на терапию препаратами на основе интерферона (прогрессирующий фиброз/цирроз печени, высокая вирусная нагрузка на исходном уровне, негроидная раса, наличие не-СС аллели гена IL28B).
- У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение гемодиализа (препарат может применяться у данных групп пациентов без коррекции дозы, когда другие подходящие варианты лечения недоступны).
- У пациентов с сахарным диабетом (см. раздел 4.4).
- У пациентов, одновременно принимающих другие противовирусные препараты для лечения гепатита С (например, теллапревир или боцепревир).
- В комбинации с амиодароном.
- В сочетании с лекарственными препаратами, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина в кишечнике (например, модафинил, окскарбазепин и рифапентин).

Общие

Препарат Софбувир не рекомендуется применять в виде монотерапии, он должен назначаться в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХГС.

При прекращении приема других лекарственных препаратов, назначенных в комбинации с препаратом Софбувир, препарат Софбувир также должен быть отменен (см. раздел 4.2). Перед началом применения препарата Софбувир следует внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению совместно назначаемых лекарственных препаратов.

Тяжелая брадикардия и блокада сердца

Наблюдались случаи жизнеугрожающей тяжелой брадикардии и блокады сердца 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 Софбувир, 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 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 Софбувир.

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

Пациенты с коинфекцией ВГС/ВГВ

Сообщалось о реактивации вируса гепатита В (ВГВ) в ходе терапии противовирусными препаратами прямого действия или после ее проведения, в некоторых случаях с летальным исходом. До начала терапии всем пациентам необходимо проводить скрининг на ВГВ. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВГВ имеют риск реактивации ВГВ, и, в связи с этим, им необходимы наблюдение и терапия, соответствующие текущим национальным рекомендациям.

Пациенты с ХГС генотипов 1, 4, 5 и 6, ранее получавшие лечение

Не проводилось клинических исследований Фазы 3 софосбувира у пациентов с ХГС

генотипов 1, 4, 5 и 6, ранее получавших терапию. Поэтому, не установлена оптимальная длительность лечения у этой популяции пациентов.

Тактика лечения таких пациентов требует обсуждения, возможно, в отношении увеличения продолжительности лечения с 12 недель до 24 недель, особенно для подгрупп пациентов, у которых имеются один или несколько факторов, исторически связанных с более низкой частотой ответа на терапию препаратами на основе интерферона (например, прогрессирующий фиброз/цирроз, высокая вирусная нагрузка на исходном уровне, негроидная раса, наличие не-СС аллели гена IL28B).

Пациенты с ХГС генотипов 5 или 6

Объем данных клинических исследований в поддержку применения софосбувира у пациентов с ХГС генотипов 5 или 6 очень ограничен.

Лечение пациентов с ХГС генотипов 1, 4, 5 и 6 без интерферона

Режимы терапии софосбувиром без интерферона у пациентов с ХГС генотипов 1, 4, 5 и 6 не изучались. Оптимальный режим и длительность терапии не установлены. Такие режимы следует применять только у пациентов, которые не переносят или не подходят для терапии интерфероном, и срочно нуждаются в лечении.

Совместное применение с другими противовирусными препаратами прямого действия для лечения гепатита С

Препарат Софбувир следует применять совместно с другими противовирусными препаратами прямого действия только в том случае, когда польза от такой комбинации перевешивает риски согласно имеющимся данным. Отсутствуют данные в поддержку совместного применения препарата Софбувир и телапревира или боцепревира. Такая комбинация препаратов не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Беременность и одновременное применение рибавирина

В случаях, когда препарат Софбувир применяется в комбинации с рибавирином или с пэгинтерфероном альфа/рибавирином, женщины с сохраненным детородным потенциалом или их партнеры должны применять эффективные методы контрацепции в период лечения и после его окончания в течение необходимого периода времени, согласно рекомендациям при применении рибавирина (см. инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации).

Одновременное применение с умеренными индукторами Р-гликопротеина

Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина в кишечнике (например, модафинил, окскарбазепин и рифепентин), могут снижать концентрацию софосбувира в плазме крови, что, в свою очередь, понижает

терапевтическую эффективность препарата Софбувир. Совместное назначение таких лекарственных препаратов с препаратом Софбувир не рекомендуется (см. раздел 4.5).

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

Почечная недостаточность

Данные по безопасности применения препарата Софбувир у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести ($\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, ограничены. Препарат Софбувир может применяться у данных групп пациентов без коррекции дозы, когда другие подходящие варианты лечения недоступны (см. разделы 4.8 и 5.2). При применении препарата Софбувир в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином у пациентов с клиренсом креатинина $< 50 \text{ мл/мин}$ смотрите также инструкцию по медицинскому применению препарата рибавирин (раздел 5.2).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Софосбувир – нуклеотидное пролекарство. После приема препарата Софбувир, софосбувир быстро абсорбируется и подвергается выраженному пресистемному метаболизму в печени и кишечнике. Внутриклеточное гидролитическое расщепление пролекарства катализируется ферментами, включая карбоксилэстеразу 1; последовательное фосфорилирование, катализируемое нуклеотидными киназами, приводит к формированию фармакологически активного нуклеозидного (уридинового) аналога трифосфата. Преимущественным неактивным метаболитом, циркулирующим в крови, является GS-331007, составляющий более 90% связанной с препаратом системной экспозиции и образующийся в результате последовательных биохимических путей, идущих параллельно с образованием активного метаболита. Исходный софосбувир составляет около 4% связанной с препаратом системной экспозиции (см. раздел 5.2). В исследованиях клинической фармакологии в целях фармакокинетического анализа исследовали как софосбувир, так и GS-331007.

Софосбувир, в отличие от GS-331007, является субстратом переносчика Р-гликопротеина и белка резистентности молочной железы (BCRP).

Лекарственные препараты, являющиеся сильными индукторами Р-гликопротеина в кишечнике (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]), могут значительно снижать плазменную концентрацию софосбувира, приводя к снижению терапевтической эффективности препарата Софбувир, поэтому их применение одновременно с препаратом Софбувир противопоказано (см. раздел 4.3). Лекарственные препараты, относящиеся к умеренным индукторам Р-гликопротеина в кишечнике (например, модафинил, окскарбазепин и рифапентин) могут снижать концентрацию софосбувира в плазме крови, что приводит к снижению терапевтического эффекта софосбувира. Совместное применение таких лекарственных препаратов с препаратом Софбувир не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Совместное применение препарата Софбувир с лекарственными препаратами – ингибиторами Р-гликопротеина и/или BCRP – может повышать концентрацию софосбувира в плазме без одновременного увеличения концентрации GS-331007. Таким образом, препарат Софбувир можно применять одновременно с ингибиторами Р-гликопротеина и/или BCRP. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами Р-гликопротеина и BCRP, поэтому не предполагается повышения экспозиции лекарственных препаратов, которые являются субстратами этих переносчиков.

Внутриклеточная активация метаболизма софосбувира опосредуется гидролазой с низкой аффинностью и высокой активностью, а также путями нуклеотидного фосфорилирования, на которые совместное применение других лекарственных препаратов практически не влияет.

Пациенты, получающие терапию антагонистами витамина К

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

Влияние противовирусных препаратов прямого действия на препараты, метаболизирующиеся в печени

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

Другие взаимодействия

В Таблице 4 ниже приведена информация о лекарственном взаимодействии препарата Софбувир с возможными сопутствующими лекарственными средствами (где 90% доверительный интервал (ДИ) отношения скорректированных средних геометрических (GLSM) был не изменен «↔», увеличен «↑», или уменьшен «↓» по сравнению с заранее установленными границами эквивалентности). В таблицу не включены все препараты.

Таблица 4: Взаимодействия между препаратом Софосбувир и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	Влияние на концентрации препарата. Среднее отношение (90% доверительный интервал) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Рекомендация при совместном применении с препаратом Софбувир
АНАЛЕПТИКИ		
Модафинил	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Предполагается, что при совместном применении препарата Софбувир с модафинилом снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Софбувир. Такое совместное применение не рекомендуется.
АНИТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Амиодарон	Влияние на концентрации амиодарона и софосбувира неизвестно.	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 Софбувир (см. разделы 4.4 и 4.8).
АНИТИКОАГУЛЯНТЫ		
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не изучалось.	Рекомендуется тщательный контроль МНО при совместном применении с антагонистами витамина К. Это связано с изменением функции печени в ходе терапии препаратом Софбувир.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i>	Препарат Софбувир противопоказан одновременно с фенобарбиталом и фенитоином (см. раздел 4.3).

	↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	
Карбамазепин	<i>Софосбувир</i> ↓ C _{max} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C _{min} (NA) (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Софбувир противопоказан одновременно с карбамазепином (см. раздел 4.3).
Окскарбазепин	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Предполагается, что при совместном применении препарата Софбувир с окскарбазепином снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Софбувир. Такое совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4).
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин ^f (600 мг однократная доза)	<i>Софосбувир</i> ↓ C _{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C _{min} (NA) (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Софбувир противопоказан одновременно с рифампицином (см. раздел 4.3).
Рифабутин	<i>Софосбувир</i> ↓ C _{max} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C _{min} (NA) (Индукция Р-гликопротеина)	Не требуется коррекция дозы препарата Софбувир при одновременном применении с рифабутином.
Рифапентин	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i>	Предполагается, что при совместном применении препарата Софбувир с рифапентином, снижается концентрация

	↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Софбувир. Такое совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4).
ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный [Hypericum perforatum]	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Софбувир противопоказан одновременно с препаратами, содержащими зверобой продырявленный (см. раздел 4.3).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХГС: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВГС		
Боцепревир (BOC) Телапревир (TPV)	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↑ Софосбувир (TPV) ↔ Софосбувир (BOC) ↔ GS-331007 (TPV или BOC)	Отсутствуют данные о лекарственном взаимодействии софосбувира с боцепревирином или телап্রেবিрином.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон ^f (Поддерживающая терапия метадон ^f [от 30 до 130 мг/сутки])	<i>R-метадон</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77, 1,14) <i>S-метадон</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74, 1,22) <i>Софосбувир</i> ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00, 1,69) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89, 1,22) C _{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с метадон ^f не требуется корректировать дозу софосбувира или метадона.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин ^e (600 мг однократная доза)	<i>Циклоспорин</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) C _{min} (NA) <i>Софосбувир</i> ↑ C _{max} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) C _{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с циклоспорином корректировать дозу софосбувира или циклоспорина на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы циклоспорина и тщательный мониторинг.

	<i>GS-331007</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,60 (0,53, 0,69) $\leftrightarrow$ AUC 1,04 (0,90, 1,20) $C_{\min}$ (NA)	
Такролимус ^e (5 мг однократная доза)	<i>Такролимус</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,73 (0,59, 0,90) $\leftrightarrow$ AUC 1,09 (0,84, 1,40) $C_{\min}$ (NA) <i>Софосбувир</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,97 (0,65, 1,43) $\uparrow$ AUC 1,13 (0,81, 1,57) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,97 (0,83, 1,14) $\leftrightarrow$ AUC 1,00 (0,87, 1,13) $C_{\min}$ (NA)	При совместном применении софосбувира с такролимусом корректировать дозу софосбувира или такролимуса на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы такролимуса и тщательный мониторинг.
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ		
Эфавиренз ^f (600 мг один раз в сутки) ^d	<i>Эфавиренз</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,95 (0,85, 1,06) $\leftrightarrow$ AUC 0,96 (0,91, 1,03) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,96 (0,93, 0,98) <i>Софосбувир</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,81 (0,60, 1,10) $\leftrightarrow$ AUC 0,94 (0,76, 1,16) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,77 (0,70, 0,84) $\leftrightarrow$ AUC 0,84 (0,76, 0,92) $C_{\min}$ (NA)	При совместном применении софосбувира с эфавирензом не требуется корректировать дозу софосбувира или эфавиренза.
Эмтрицитабин ^f (200 мг один раз в сутки) ^d	<i>Эмтрицитабин</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,97 (0,88, 1,07) $\leftrightarrow$ AUC 0,99 (0,94, 1,05) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,04 (0,98, 1,11) <i>Софосбувир</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,81 (0,60, 1,10) $\leftrightarrow$ AUC 0,94 (0,76, 1,16) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,77 (0,70, 0,84) $\leftrightarrow$ AUC 0,84 (0,76, 0,92) $C_{\min}$ (NA)	При совместном применении софосбувира с эмтрицитабином не требуется корректировать дозу софосбувира или эмтрицитабина.
Тенофовира дизопроксила фумарат ^f (300 мг один раз в сутки) ^d	<i>Тенофовир</i> $\uparrow C_{\max}$ 1,25 (1,08, 1,45) $\leftrightarrow$ AUC 0,98 (0,91, 1,05) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,99 (0,91, 1,07) <i>Софосбувир</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,81 (0,60, 1,10) $\leftrightarrow$ AUC 0,94 (0,76, 1,16) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i>	При совместном применении софосбувира с тенофовира дизопроксила фумаратом не требуется корректировать дозу софосбувира или тенофовира дизопроксила фумарата.

	$\downarrow C_{\max}$ 0,77 (0,70, 0,84) $\leftrightarrow$ AUC 0,84 (0,76, 0,92) $C_{\min}$ (NA)	
Рилпивирин ^f (25 мг один раз в сутки)	<i>Рилпивирин</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,05 (0,97, 1,15) $\leftrightarrow$ AUC 1,06 (1,02, 1,09) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,99 (0,94, 1,04) <i>Софосбувир</i> $\uparrow C_{\max}$ 1,21 (0,90, 1,62) $\leftrightarrow$ AUC 1,09 (0,94, 1,27) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,06 (0,99, 1,14) $\leftrightarrow$ AUC 1,01 (0,97, 1,04) $C_{\min}$ (NA)	При совместном применении софосбувира с рилпивиринем не требуется корректировать дозу софосбувира или рилпивирин.
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ		
Дарунавир, усиленный ритонавиром ^f (800/100 мг один раз в сутки)	<i>Дарунавир</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,97 (0,94, 1,01) $\leftrightarrow$ AUC 0,97 (0,94, 1,00) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,86 (0,78, 0,96) <i>Софосбувир</i> $\uparrow C_{\max}$ 1,45 (1,10, 1,92) $\uparrow$ AUC 1,34 (1,12, 1,59) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,97 (0,90, 1,05) $\leftrightarrow$ AUC 1,24 (1,18, 1,30) $C_{\min}$ (NA)	При совместном применении софосбувира с дарунавиром не требуется корректировать дозу софосбувира или дарунавир (усиленного ритонавира).
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ		
Ралтегравир ^f (400 мг один раз в сутки)	<i>Ралтегравир</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,57 (0,44, 0,75) $\downarrow$ AUC 0,73 (0,59, 0,91) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,95 (0,81, 1,12) <i>Софосбувир</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,87 (0,71, 1,08) $\leftrightarrow$ AUC 0,95 (0,82, 1,09) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,09 (0,99, 1,20) $\leftrightarrow$ AUC 1,03 (0,97, 1,08) $C_{\min}$ (NA)	При совместном применении софосбувира с ралтегравиром не требуется корректировать дозу софосбувира или ралтегравир.
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Норгестимат/ этинилэстрадиол	<i>Норгестромин</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,06 (0,93, 1,22) $\leftrightarrow$ AUC 1,05 (0,92, 1,20) $C_{\min}$ (NA) <i>Норгестрел</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,18 (0,99, 1,41) $\leftrightarrow$ AUC 1,19 (0,98, 1,44)	При совместном применении софосбувира с норгестиматом/ этинилэстрадиолом не требуется корректировать дозу норгестимата/ этинилэстрадиола.

	$C_{\min}$ (NA) <i>Этинилэстрадиол</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,14 (0,96, 1,36) $\leftrightarrow$ AUC 1,08 (0,93, 1,25) $C_{\min}$ (NA)	
--	---	--

NA = отсутствует/не применимо

- а. Среднее соотношение (90% ДИ) параметров фармакокинетики препарата, применяемого с/без софосбувира, и среднее соотношение параметров фармакокинетики софосбувира и GS-331007 с/без одновременно применяемого препарата. Отсутствие эффекта = 1.00.
- б. Все исследования взаимодействия проводились на здоровых добровольцах.
- с. Сравнение на основе исторического контроля.
- д. Применялся в виде препарата Атрипла®.
- е. Граница биоэквивалентности 80-125%.
- ф. Граница эквивалентности 70-143%.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет достаточных данных (менее 300 исходов беременностей) о применении софосбувира во время беременности. Необходимо избегать применения софосбувира во время беременности.

Результаты доклинических исследований на животных не обнаружили прямую или опосредованную репродуктивную токсичность софосбувира. Применение максимальных доз у крыс и кроликов не выявило влияния на внутриутробное развитие плода. Тем не менее, нельзя полностью оценить действие предельных концентраций софосбувира у животных и соотнести его с действием рекомендуемых клинических доз у человека.

Применение препарата Софбувир в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином

Однако, если одновременно с софосбувиром применяется рибавирин, применимы противопоказания к применению рибавирина во время беременности (см. также инструкцию по применению рибавирина). В случаях, когда препарат Софбувир применяется в комбинации с рибавирином или с пэгинтерфероном альфа/рибавирином, необходимо предпринять все необходимые меры для **предупреждения беременности** у пациенток и партнерш мужчин-пациентов. У всех экспериментальных животных при применении рибавирина были отмечены выраженные тератогенные и/или эмбриогенные эффекты (см. раздел 4.4). Женщины с сохраненным детородным потенциалом или их партнерши должны применять эффективные методы контрацепции в период лечения и после его окончания в течение необходимого периода времени, согласно рекомендациям по

применению рибавирина (см. инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации).

Грудное вскармливание

Не известно, проникают ли софосбувир и его метаболиты в грудное молоко человека. Имеющиеся данные доклинических исследований фармакокинетики свидетельствуют об экскреции метаболитов с грудным молоком.

Поскольку риск для плода/новорожденного нельзя исключить, препарат Софбувир не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии софосбувира на репродуктивную функцию человека отсутствуют. В доклинических исследованиях не установлено неблагоприятного влияния на репродуктивную функцию.

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

Софосбувир оказывает умеренное влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами. Пациентов необходимо проинформировать о том, что во время применения софосбувира в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином возможно нарушение внимания, развитие утомляемости, головокружения и снижение четкости зрения. В случае появления указанных симптомов, пациентам следует воздержаться от выполнения потенциально опасных видов деятельности, таких как управление транспортными средствами и использование механизмов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Оценка нежелательных реакций основана на объединенных данных 5 КИ III фазы (среди них были как контролируемые, так и неконтролируемые исследования).

Софосбувир изучали в комбинации с рибавирином в сочетании или без пэгинтерферона альфа. На фоне этой комбинированной терапии не идентифицированы нежелательные реакции, специфичные для софосбувира. Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмечавшимися у пациентов, получавших софосбувир и рибавирин или софосбувир, рибавирин и пэгинтерферон альфа, были утомляемость, головная боль, тошнота и бессонница.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции идентифицированы при применении софосбувира в комбинации с рибавирином или в комбинации с пэгинтерфероном альфа/рибавирином в клинических исследованиях (КИ) (табл. 5). Нежелательные реакции сгруппированы ниже

согласно классам систем и органов и частоте возникновения. Частота нежелательных реакций определялась в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 5. Нежелательные реакции, идентифицированные при применении софосбувира в комбинации с рибавирином или с пэгинтерфероном альфа/рибавирином

Частота нежелательных реакций	Софосбувир + рибавирин	Софосбувир + пэгинтерферон альфа + рибавирин
<i>Инфекции и инвазии</i>		
Часто	Назофарингит	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Очень часто	Снижение уровня гемоглобина	Анемия, нейтропения, снижение числа лимфоцитов, снижение числа тромбоцитов
Часто	Анемия	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
Очень часто		Снижение аппетита
Часто		Снижение массы тела
<i>Психические нарушения</i>		
Очень часто	Бессонница	Бессонница
Часто	Депрессия	Депрессия, тревожность, возбуждение
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Очень часто	Головная боль	Головокружение, головная боль
Часто	Нарушение внимания	Мигрень, ухудшение памяти, нарушение внимания
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Часто		Нечеткость зрения
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
Очень часто		Одышка, кашель
Часто	Одышка, одышка при физической нагрузке, кашель	Одышка при физической нагрузке
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Очень часто	Тошнота	Диарея, тошнота, рвота

Часто	Дискомфорт в животе, запор, диспепсия	Запор, сухость во рту, гастроэзофагеальный рефлюкс
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Очень часто	Повышение концентрации билирубина в крови	Повышение концентрации билирубина в крови
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Очень часто		Сыпь, зуд
Часто	Алопеция, сухая кожа, зуд	Алопеция, сухая кожа
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
Очень часто		Артралгия, миалгия
Часто	Артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, миалгия	Боль в спине, мышечные спазмы
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
Очень часто	Утомляемость, раздражительность	Озноб, утомляемость, гриппоподобные симптомы, раздражительность, боль, лихорадка
Часто	Лихорадка, астения	Боль в грудной клетке, астения

Описание отдельных нежелательных реакций

Брадикардия и блокада сердца

Были зафиксированы случаи развития выраженной брадикардии и блокады сердца при применении режимов, содержащих софосбувир в сочетании с амиодароном и/или другими лекарственными препаратами, замедляющими частоту сердечных сокращений (см. разделы 4.4 и 4.5).

Нарушения со стороны кожи

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона.

Прочие особые популяции

Сочетанная инфекция ВИЧ/ВГС

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС был аналогичен таковому у пациентов, инфицированных только ВГС, получавших софосбувир и рибавирин в ходе КИ.

Пациенты, ожидающие трансплантацию печени

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у пациентов с хроническим гепатитом С, ожидающих трансплантацию печени, был схожим с таковым у пациентов, получавших софосбувир и рибавирин в ходе КИ.

Пациенты с почечной недостаточностью

В открытом КИ софосбувир в виде фиксированной комбинации с ледипасвиром применялся в течение 12 недель у 18 пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 и почечной недостаточностью тяжелой степени. Безопасность софосбувира в виде фиксированной комбинации с ледипасвиром или велпатасвиром оценивалась в КИ, включавших 154 пациента с терминальной стадией почечной недостаточности, когда требуется проведение диализа. В этих условиях экспозиция метаболита софосбувира GS-331007 увеличивалась в 20 раз, превышая уровни, 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.

Взрослые пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у пациентов с хроническим гепатитом С, перенесших трансплантацию печени, был схожим с таковым у пациентов, получавших софосбувир и рибавирин в ходе III фазы КИ. В КИ 0126 (II фаза) очень частым явлением, отмеченным у 32,5% пациентов (у 13 из 40 пациентов), было снижение уровня гемоглобина <10 г/дл во время лечения, причем у одного пациента снижение уровня гемоглобина составило <8,5 г/дл. Восемью пациентам (20%) были назначены эритропоэтин и/или препараты крови. Прием исследуемых препаратов был прекращен, модифицирован или прерван в связи с нежелательными явлениями у 5 пациентов (12,5%).

Дети

Безопасность и эффективность софосбувира у детей от 12 до 18 лет основаны на данных, полученных у 52 пациентов, получавших лечение софосбувиром и рибавирином в течение 12 недель (пациенты с генотипом 2) и в течение 24 недель (пациенты с генотипом 3) в открытом КИ II фазы. Наблюдаемые нежелательные реакции были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми в КИ комбинированного лечения софосбувиром и рибавирином у взрослых (см. табл. 5).

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

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Наибольшей, документально зафиксированной дозой софосбувира была однократная, сверхтерапевтическая доза софосбувира 1200 мг, применяемая у 59 здоровых добровольцев. На фоне приема этой дозы препарата не было отмечено неожиданных НЛР, все выявленные НЛР были схожи по своей частоте и тяжести с таковыми у пациентов группы плацебо и группы софосбувира (400 мг).

Лечение

Специфический антидот для препарата Софбувир отсутствует. В случае передозировки за пациентом необходимо наблюдать для своевременного выявления признаков токсичности. Лечение передозировки препаратом Софбувир включает общие поддерживающие мероприятия, в том числе мониторинг показателей жизненно важных функций и клинического состояния пациента. Гемодиализ может эффективно удалить (клиренс 53%) основной неактивный метаболит (GS-331007) из крови. Сеанс гемодиализа длительностью 4 часа удалял 18% от принятой дозы препарата.

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: J05AP08.

Механизм действия

Софосбувир является пан-генотипическим ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B ВГС, необходимой для репликации вируса. Софосбувир – нуклеотидное пролекарство, которое подвергается внутриклеточному метаболизму, в процессе которого формируется фармакологически активный аналог уридинтрифосфата (GS-461203). С помощью NS5B-полимеразы GS-461203 может встраиваться в строящуюся цепочку РНК ВГС и действовать как обрыватель цепи. В диапазоне от 0,7 до 2,6 мкмоль этот активный

метаболит софосбувира (GS-461203) подавлял активность полимеразы генотипов 1b, 2a, 3a и 4a ВГС, вызывая ее 50% ингибирование (IC_{50}).

Активный метаболит софосбувира (GS-461203) не ингибирует полимеразы ДНК и РНК человека или полимеразу митохондриальной РНК.

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 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. Среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) EC_{50} софосбувира в отношении химерных репликонов, несущих последовательности NS5B из клинических изолятов, составило: $0,068 \pm 0,024$ мкмоль для генотипа 1a; $0,11 \pm 0,029$ мкмоль для генотипа 1b; $0,035 \pm 0,018$ мкмоль для генотипа 2 и $0,085 \pm 0,034$ мкмоль для генотипа 3a. Противовирусная активность софосбувира *in vitro* в отношении менее часто встречаемых генотипов 4, 5 и 6 была аналогичной активности в отношении генотипов 1, 2 и 3.

Не наблюдалось существенного изменения противовирусной активности софосбувира в присутствии 40% сыворотки крови человека.

Резистентность

В культуре клеток

Пониженная чувствительность к софосбувиру ассоциировалась с первичной заменой S282T в регионе NS5B всех исследованных генотипов репликонов ВГС (1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a). Сайт-направленный мутагенез подтвердил, что мутация S282T в репликонах 8 генотипов ответственна за снижение в 2–18 раз чувствительности к софосбувиру и уменьшение способности вируса к репликации на 89–99% по сравнению с ВГС дикого типа. Рекомбинантная NS5B полимеразы из генотипов 1b, 2a, 3a и 4a, экспрессирующая замену S282T, продемонстрировала пониженную чувствительность к активному метаболиту софосбувира (GS-461203) по сравнению с аналогичными полимеразами дикого типа.

В КИ у взрослых

По данным объединенного анализа из 991 пациента, получавшего софосбувир в рамках КИ III фазы, 226 пациентов были отобраны для анализа резистентности вследствие вирусологической неудачи или досрочного прекращения приема исследуемого препарата и концентрации РНК ВГС >1000 МЕ/мл. Изменения последовательностей в NS5B по сравнению с исходным показателем оценили у 225 из 226 пациентов, при этом данные глубокого секвенирования (пороговое значение анализа 1%) были получены у 221 из этих

пациентов. Замена S282T, связанная с устойчивостью к софосбувиру, не определялась ни у одного из этих пациентов ни методом глубокого секвенирования, ни методом популяционного секвенирования. Замена S282T в регионе NS5B была выявлена у единственного пациента, получавшего монотерапию софосбувиром в исследовании II фазы. У этого пациента исходно замены S282T составляли <1% и увеличились до >99% через 4 недели после окончания лечения, что привело к 13,5-кратному изменению значения EC₅₀ софосбувира и снижению способности вируса к репликации. Замена S282T возвратилась к дикому типу в течение следующих 8 недель и больше уже не определялась методом глубокого секвенирования через 12 недель после прекращения терапии.

Две замены в регионе NS5B, L159F и V321A, были определены в образцах нескольких пациентов с генотипом 3 ВГС в период рецидива после прекращения терапии в рамках КИ III фазы. Изменений в фенотипической чувствительности к софосбувиру или рибавирину в изолятах пациентов с такими заменами не было обнаружено. Кроме того, замены S282R и L320F определялись методом глубокого секвенирования во время лечения у пациента с частичным ответом на терапию перед трансплантацией. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Влияние исходных полиморфизмов ВГС на эффективность лечения

Взрослые

Исходные последовательности NS5B определялись методом популяционного секвенирования у 1292 пациентов, принимавших участие в КИ III фазы. Замена S282T не определялась ни у одного пациента с имеющейся исходной последовательностью. При анализе влияния исходных полиморфизмов ВГС на исход терапии не наблюдалось статистически значимой связи между наличием любого исходного варианта NS5B ВГС и эффективностью лечения.

Дети

Наличие вариантов NS5B, ассоциированных с резистентностью, не влияло на исход лечения. Все пациенты, у которых исходно определялись ассоциированные с резистентностью варианты в регионе нуклеозидной полимеразы NS5B, достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО) после лечения софосбувиром.

Перекрестная резистентность

Репликоны ВГС, экспрессирующие замену S282T, отвечающую за устойчивость к софосбувиру, были полностью чувствительны к другим классам препаратов для лечения гепатита С. Софосбувир сохранял активность в отношении вирусов с заменами L159F и L320F в регионе полимеразы NS5B, связанных с устойчивостью к другим нуклеозидным ингибиторам. Софосбувир полностью сохранял свою активность в отношении замен,

связанных с резистентностью к другим противовирусным препаратам прямого действия с различными механизмами действия, таким как нуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B, ингибиторы NS3 протеазы и ингибиторы NS5A.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность софосбувира оценивалась в 5 исследованиях с участием 1568 взрослых пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусами генотипов 1–6.

Дети 12 лет и старше

Эффективность софосбувира у пациентов с хроническим гепатитом С в возрасте 12 лет и старше оценивали в открытом КИ II фазы, в которое было включено 52 пациента с ВГС генотипа 2 ($n = 13$) или генотипом 3 ($n = 39$). Пациенты с ВГС генотипа 2 или 3 в рамках КИ получали софосбувир с рибавирином в течение 12 или 24 недель соответственно.

У 100% (13/13) пациентов с гепатитом 2 и у 97% (38/39) пациентов с генотипом 3 был достигнут УВО12. Ни у одного пациента не было зафиксировано вирусологической неудачи или рецидива. Один пациент с генотипом 3 достиг УВО4, однако не явился на визит, соответствующий УВО12.

5.2. Фармакокинетические свойства

Софосбувир – нуклеотидное пролекарство, которое подвергается интенсивному метаболизму. Активный метаболит, образующийся в гепатоцитах, не обнаруживается в плазме крови. Основной (>90%) метаболит (GS-331007) неактивен. Он формируется посредством последовательных и параллельных путей образования активного метаболита.

Абсорбция

После приема внутрь софосбувир быстро всасывался, а его максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигалась через 0,5–2 часа независимо от величины принятой дозы. $C_{\max}$ неактивного метаболита (GS-331007) в плазме крови достигалась через 2–4 часа после приема препарата. По результатам популяционного анализа фармакокинетических данных у пациентов с генотипами 1–6 ВГС, значения площади под фармакокинетической кривой в течение 24 часов после приема препарата (AUC_{0-24}) для софосбувира и его неактивного метаболита (GS-331007) в равновесном состоянии составили 1010 и 7200 нг×ч/мл соответственно. По сравнению со здоровыми добровольцами AUC_{0-24} софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у пациентов с хроническим гепатитом С была на 57% выше и на 39% ниже соответственно.

Влияние пищи

Прием софосбувира в однократной дозе со стандартизированной пищей с высоким содержанием жиров замедлял скорость всасывания софосбувира. Полнота всасывания софосбувира увеличивалась примерно в 1,8 раза, при этом наблюдалось незначительное

влияние на $C_{\max}$. Прием пищи с высоким содержанием жиров не влиял на экспозицию неактивного метаболита (GS-331007).

Распределение

Софосбувир не является субстратом транспортных белков захвата в печени, транспортного полипептида органических анионов (OATP) 1B1 или 1B3, а также транспортного белка органических катионов (OCT) 1. Подвергаясь активной секреции почечными канальцами, неактивный метаболит (GS-331007) не является субстратом почечных транспортеров, включая переносчик органических анионов (OAT) 1 или 3 или OCT 2, белки множественной лекарственной резистентности (MRP2), P-gp, BCRP или белок-переносчик MATE1. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами транспортных белков лекарственных препаратов P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1. GS-331007 не является ингибитором OAT1, OCT2 и MATE1.

Софосбувир примерно на 85% связывается с белками плазмы крови человека (данные *ex vivo*), и это связывание не зависит от концентрации препарата в диапазоне 1–20 мкг/мл. Неактивный метаболит (GS-331007) в минимальной степени связывается с белками плазмы крови человека. После однократного приема 400 мг ^{14}C -софосбувира здоровыми добровольцами соотношение радиоактивности ^{14}C в крови/плазме составляет приблизительно 0,7.

Биотрансформация

Софосбувир интенсивно метаболизируется в печени с формированием фармакологически активного нуклеозидного (уридинового) аналога трифосфата (GS-461203). Метаболический путь активации включает последовательный гидролиз молекулы карбоксилэстеразы катепсином А (CatA) или карбоксилэстеразой 1 (CES1) и расщепление фосфорамидата нуклеотид-связывающим белком 1 с гистидиновыми триадами (HINT1) с последующим фосфорилированием путем биосинтеза пиримидинового нуклеотида. Дефосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного неактивного метаболита GS-331007, который не может быть полностью рефосфорилирован и не обладает активностью против ВГС *in vitro*. Софосбувир и неактивный метаболит (GS-331007) не являются ни субстратами, ни ингибиторами УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) или изоферментов цитохрома P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6.

После однократного перорального приема 400 мг ^{14}C -софосбувира системная экспозиция софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) составила примерно 4 и >90% соответственно от системной экспозиции софосбувира и его метаболитов (сумма AUC софосбувира и его метаболитов с коррекцией на молекулярную массу).

Элиминация

После однократного, перорального приема 400 мг ^{14}C -софосбувира среднее общее выведение радиоактивной дозы составило 92%, при этом приблизительно 80, 14 и 2,5% выводилось почками, кишечником и легкими соответственно. Большая часть дозы софосбувира, выводимая почками, представляла собой неактивный метаболит GS-331007 (78%), тогда как 3,5% выводилось в виде софосбувира. Эти данные показывают, что почечный клиренс является основным путем выведения неактивного метаболита (GS-331007) с преимущественной активной секрецией. Средний период полувыведения софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) составляет 0,4 и 27 часов соответственно.

Линейность/нелинейность

Установлено, что при приеме натошак софосбувира в дозах от 200 мг до 400 мг значения площади под фармакокинетической кривой (AUC) для софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) практически пропорциональны дозе.

Пол и раса

Не установлено клинически значимых различий в параметрах фармакокинетики софосбувира и неактивного метаболита GS-331007 в зависимости от пола и расы пациентов.

Пожилые пациенты

У пациентов с хроническим гепатитом С показано, что в возрастном диапазоне от 19 до 75 лет возраст не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007). В КИ софосбувира приняли участие 65 пациентов в возрасте 65 лет и старше. В рамках КИ частота ответа у пациентов в возрасте 65 лет и старше и у молодых пациентов была схожей.

Пациенты с почечной недостаточностью

Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию софосбувира и его метаболита GS-331007 по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек (как описано ниже) суммировано в таблице 6.

Таблица 6. Влияние почечной недостаточности различной степени тяжести на экспозицию (AUC) софосбувира и его метаболита GS-331007 по сравнению с экспозицией у пациентов с нормальной функцией почек

	Пациенты без ВГС				Пациенты, инфицированные ВГС	
	почечная недостаточность	почечная недостаточность	почечная недостаточность	терминальная стадия почечной недостаточности,	почечная недостаточность	терминальная стадия почечной

	легкой степени тяжести (pСКФ ≥50 и <80 мл/мин/1,73 м²)	средней степени тяжести (pСКФ ≥30 и <50 мл/мин/1,73 м²)	тяжелой степени тяжести (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²)	когда необходимо		тяжелой степени тяжести (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²)	недостаточности, когда необходимо проведение диализа
				проведение диализа			
				прием дозы препарата за 1 час до проведения диализа	прием дозы препарата через 1 час после проведения диализа		
Софосбувир	↑ в 1,6 раза	↑ в 2,1 раза	↑ в 2,7 раза	↑ в 1,3 раза	↑ в 1,6 раза	↑ в ~2 раза	↑ в 1,9 раза
GS-331007	↑ в 1,6 раза	↑ в 1,9 раза	↑ в 5,5 раза	↑ в ≥10 раз	↑ в ≥20 раз	↑ в ~7 раз	↑ в 21 раз

Фармакокинетика софосбувира изучалась после приема разовой дозы софосбувира 400 мг взрослыми пациентами, не инфицированными ВГС, с нарушением функции почек легкой (pCKФ ≥ 50 и <80 мл/мин/1,73 м²), средней (pCKФ ≥ 30 и <50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой (pCKФ <30 мл/мин/1,73 м²) степени тяжести, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым необходимо проведение гемодиализа. Фармакокинетику софосбувира оценивали в сравнении со взрослыми пациентами с нормальной функцией почек (pCKФ >80 мл/мин/1,73 м²). 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 взрослых 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 взрослых пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, не инфицированных ВГС.

Фармакокинетика софосбувира и GS-331007 изучалась у взрослых пациентов, инфицированных ВГС, с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа, принимавших комбинацию ледипасвир/софосбувир (n=94) в течение 8, 12 или 24 недель или комбинацию велпатасвир/софосбувир (n=59) в течение 12 недель, и оценивалась в сравнении с пациентами без почечной недостаточности, принимавшими участие в КИ II/III фазы комбинаций ледипасвир/софосбувир и

велпатасвир/софосбувир.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика софосбувира изучалась в исследовании с участием взрослых пациентов, инфицированных ВГС, с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (классы В и С по классификации Чайлд–Пью–Туркотт), которые принимали софосбувир в дозе 400 мг в течение 7 дней. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени AUC_{0-24} софосбувира была на 126 и 143% выше у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести, а AUC_{0-24} неактивного метаболита (GS-331007) была выше на 18 и 9% соответственно. Популяционный анализ фармакокинетических данных у пациентов с хроническим гепатитом С показал, что цирроз печени не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007). У пациентов с печеночной недостаточностью легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести изменять дозу софосбувира не рекомендуется.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Было показано, что эффективность лечения в виде быстрого вирусологического ответа, коррелирует с величиной экспозиции софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007). Тем не менее, ни один из этих параметров не является основным суррогатным маркером для оценки эффективности (УВО12) при применении терапевтической дозы 400 мг.

Дети

Экспозиция софосбувира и неактивного метаболита GS-331007 после применения софосбувира (400 мг) у детей с 12 до 18 была сравнима с экспозицией у взрослых в исследованиях II/III фазы. Параметры фармакокинетики софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у детей до 12 лет не установлены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Гипролоза

Кремния диоксид коллоидный

Мальтитол

Натрия стеарилфумарат

Повидон К30

Пленочная оболочка

Титана диоксид

Макрогол 4000

Поливиниловый спирт

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте 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 поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 таблеток вместе с пакетиком силикагеля (с предупредительной надписью «Силикагель. Не есть!») помещают в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Возможно заполнение свободного пространства ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

Контурная ячейковая упаковка № 7

По 4 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой. Пачки помещают в групповую упаковку.

Контурная ячейковая упаковка № 10

По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

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