

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Совальди, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: софосбувир.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «GSI» на одной стороне и «7977» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

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

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Совальди для взрослых и детей от 12 до 18 лет составляет одну таблетку 400 мг для приема внутрь один раз в сутки.

Пропуск приема препарата

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

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

Необходимо информировать пациента, что прием двойной дозы не рекомендуется.

Прием препарата в случае возникновения рвоты

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

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

Препарат Совальди должен применяться в комбинации с другими лекарственными препаратами.

Монотерапия препаратом Совальди не рекомендуется (см. раздел 5.1). Также см. ОХЛП или инструкции по медицинскому применению на лекарственные препараты, применяемые совместно с препаратом Совальди. Лекарственные препараты, рекомендуемые к совместному применению с препаратом Совальди, и длительность комбинированной терапии представлены в таблице 1.

Таблица 1. Лекарственные препараты, рекомендуемые к совместному применению с препаратом Совальди, 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	Совальди + рибавирин ^c + пэгинтерферон альфа	12 недель ^{a,b}
	Совальди + 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	Совальди + рибавирин ^{c, d}	12 недель ^b
Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 3	Совальди + рибавирин ^c + пэгинтерферон альфа	12 недель ^b
	Совальди + рибавирин ^c	24 недели
Пациенты детского возраста от 12 лет и старше с хроническим гепатитом С генотипа 3	Совальди + рибавирин ^d	24 недели
Взрослые пациенты с хроническим гепатитом С, ожидающие трансплантацию печени	Совальди + рибавирин ^c	До трансплантации печени ^c

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

- а. Для пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1, которые ранее получали терапию, отсутствуют данные о комбинированной терапии препаратом Совальди, рибавирином и пэгинтерфероном альфа (см. раздел 4.4).*
- б. 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 аллели гена IL28B, отсутствие ответа на предшествующее лечение пэгинтерфероном альфа и рибавирином).*
- с. 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.*
- д. Рекомендованные дозы рибавирина для детей 12 лет и старше см. в таблице 2.*
- е. См. ниже раздел «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.

Таблица 2: Рекомендованные дозы рибавирина в комбинации с препаратом Совальди у детей, инфицированных 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 смотрите в разделе 4.4.

Корректировка дозы у взрослых пациентов

Не рекомендуется снижать дозу препарата Совальди.

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

Если у пациента развилась серьезная нежелательная реакция, потенциально связанная с рибавирином, то следует уменьшить дозу рибавирина или прекратить его применение, если приемлемо, до того момента, когда нежелательная реакция исчезнет или уменьшится её 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 препаратом Совальди у взрослых пациентов

Лабораторные значения	Снизить дозу рибавирина до 600 мг/сутки, 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/сутки, а далее увеличить дозу до 800 мг/сутки. Однако не рекомендуется повышать дозу рибавирина до первоначальной дозы (1000 мг – 1200 мг в сутки).

Корректировка дозы у детей 12 лет и старше

Снижение дозы препарата Совальди 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 препаратом Совальди, то следует отменить и терапию препаратом Совальди (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется корректировать дозу препарата у пожилых пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется корректировать дозу препарата Совальди у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. Данные по безопасности

применения препарата Совальди 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 Совальди 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 препарата Совальди 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 препарата Совальди у пациентов с декомпенсированным циррозом печени не установлены (см. раздел 4.3).

Пациенты, ожидающие трансплантацию печени

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

Взрослые пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Терапия препаратом Совальди 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 $< 75 \text{ кг}$ и 1200 мг для пациентов с массой тела $\geq 75 \text{ кг}$). 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 препаратом Совальди у детей до 12 лет не установлены.

Способ применения

Препарат Совальди следует принимать внутрь, во время еды. 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.
- Беременность.
- Детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Декомпенсированный цирроз печени, если препарат Совальди 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 в кишечнике (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]). Одновременное применение может значительно снижать плазменную концентрацию софосбувира и приводить к снижению эффективности препарата Совальди (см. раздел 4.5).

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, телapревир или боцепревир).

- В комбинации с амиодароном.
- В сочетании с лекарственными препаратами, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина в кишечнике (например, модафинил, окскарбазепин и рифапентин).

Особые указания

Общие

Препарат Совальди *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 Совальди, препарат Совальди также должен быть отменен (см. раздел 4.2). Перед началом применения препарата Совальди 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 Совальди 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 Совальди.

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 препарата Совальди 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 препарата Совальди у пациентов с ХГС генотипов 5 или 6 очень ограничен.

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

Режимы терапии препаратом Совальди 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 ХГС

Препарат Совальди 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 Совальди и телапревира или боцепревира. Такая комбинация препаратов не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Беременность и одновременное применение рибавирина

В случаях, когда препарат Совальди 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. ОХЛП или 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 рифапентин), могут снижать концентрацию софосбувира в плазме крови, что, в свою очередь, понижает терапевтическую эффективность препарата Совальди. Совместное назначение таких лекарственных препаратов с препаратом Совальди 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 Совальди 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 Совальди 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 Совальди в комбинации

с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин смотрите также ОХЛП или 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 Совальди, 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 рака 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 Совальди, поэтому их применение одновременно с препаратом Совальди 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 Совальди. Совместное применение таких лекарственных препаратов с препаратом Совальди не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Совместное применение препарата Совальди с лекарственными препаратами – ингибиторами Р-гликопротеина и/или BCRP – может повышать концентрацию

софосбувира в плазме крови без одновременного повышения концентрации GS-331007.

Таким образом, препарат Совальди можно применять одновременно с ингибиторами Р-гликопротеина и/или BCRP. Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами Р-гликопротеина и BCRP, поэтому не предполагается повышение 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 Совальди 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 Совальди 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 Совальди 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 Совальди
АНАЛЕПТИКИ		
Модафинил	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Предполагается, что при совместном применении препарата Совальди с модафинилом снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Совальди. Такое совместное применение не рекомендуется.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Амиодарон	Влияние на концентрации амиодарона 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 Совальди (см. разделы 4.4 и 4.8).
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
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 Совальди.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Совальди противопоказан одновременно с фенобарбиталом и фенитоином (см. раздел 4.3).
Карбамазепин	<i>Софосбувир</i> ↓ C_{max} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C_{min} (NA) (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Совальди 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 Совальди с окскарбазепином снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Совальди. Такое совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4).

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 Совальди
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 Совальди 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 Совальди при одновременном применении с рифабутином.
Рифапентин	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Предполагается, что при совместном применении препарата Совальди с рифапентином снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата Совальди. Такое совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4).
ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный [<i>Hypericum perforatum</i>]	Взаимодействие не изучалось. <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-гликопротеина)	Препарат Совальди 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 препарата Совальди с боцепревирином или телап্রেвирином.

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 Совальди
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон ^f (Поддерживающая терапия метадонот [от 30 до 130 мг/сутки])	<i>R-метадон</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,99 (0,85, 1,16) $\leftrightarrow$ AUC 1,01 (0,85, 1,21) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,94 (0,77, 1,14) <i>S-метадон</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,95 (0,79, 1,13) $\leftrightarrow$ AUC 0,95 (0,77, 1,17) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,95 (0,74, 1,22) <i>Софосбувир</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,95 ^c (0,68, 1,33) $\uparrow$ AUC 1,30 ^c (1,00, 1,69) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,73 ^c (0,65, 0,83) $\leftrightarrow$ AUC 1,04 ^c (0,89, 1,22) $C_{\min}$ (NA)	При совместном применении софосбувира с метадонот не требуется корректировать дозу софосбувира или метадона.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин ^e (600 мг однократная доза)	<i>Циклоспорин</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,06 (0,94, 1,18) $\leftrightarrow$ AUC 0,98 (0,85, 1,14) $C_{\min}$ (NA) <i>Софосбувир</i> $\uparrow C_{\max}$ 2,54 (1,87, 3,45) $\uparrow$ AUC 4,53 (3,26, 6,30) $C_{\min}$ (NA) <i>GS-331007</i> $\downarrow C_{\max}$ 0,60 (0,53, 0,69) $\leftrightarrow$ AUC 1,04 (0,90, 1,20) $C_{\min}$ (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.
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.

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 Совальди
<i>ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ</i>		
Эфавиренз ^f (600 мг один раз в сутки) ^d	<i>Эфавиренз</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,85, 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91, 1,03) ↔ C _{min} 0,96 (0,93, 0,98) <i>Софосбувир</i> ↓ C _{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C _{min} (NA)	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> ↔ C _{max} 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,05) ↔ C _{min} 1,04 (0,98, 1,11) <i>Софосбувир</i> ↓ C _{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C _{min} (NA)	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> ↑ C _{max} 1,25 (1,08, 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91, 1,05) ↔ C _{min} 0,99 (0,91, 1,07) <i>Софосбувир</i> ↓ C _{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C _{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C _{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с тенофовира дизопроксила фумаратом не требуется корректировать дозу софосбувира или тенофовира дизопроксила фумарата.
Рилпивирин ^f (25 мг один раз в сутки)	<i>Рилпивирин</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,97, 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,09) ↔ C _{min} 0,99 (0,94, 1,04) <i>Софосбувир</i> ↑ C _{max} 1,21 (0,90, 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,27) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,06 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,04) C _{min} (NA)	При совместном применении софосбувира с рилпивирином не требуется корректировать дозу софосбувира или рилпивирин.

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 Совальди
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 дарунавира (усиленного ритонавиром).
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 ралтегравира.
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) 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)	При совместном применении софосбувира с норгестиматом/этинилэстрадиолом не требуется корректировать дозу норгестимата/этинилэстрадиола.

NA = отсутствует/не применимо

a. 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;

b. Все исследования взаимодействия проводились на здоровых добровольцах;

c. Сравнение на основе исторического контроля;

d. Применялся в виде препарата Атрипла;

e. Граница биоэквивалентности 80-125%;

f. 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 препарата Совальди 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 Совальди в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином

Если одновременно с софосбувиром применяется рибавирин, применимы противопоказания к применению рибавирина во время беременности (см. ОХЛП или инструкцию по применению рибавирина). В случаях, когда препарат Совальди 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 партнеры должны применять эффективные методы контрацепции в период лечения и после его окончания в течение необходимого периода времени, согласно рекомендациям по применению рибавирина (см. ОХЛП или инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации).

Лактация

Неизвестно, 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 Совальди не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Совальди 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

Препарат Совальди 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 у взрослых

Оценка нежелательных реакций проводилась на основании объединенных данных, полученных в ходе пяти клинических исследований Фазы 3 (как контролируемых, так и не контролируемых).

Препарат Совальди изучался при применении в комбинации с рибавирином в сочетании или без пэгинтерферона альфа. На фоне этой комбинированной терапии не было идентифицировано нежелательных реакций, специфичных для софосбувира. Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмеченными 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 были идентифицированы при применении софосбувира в комбинации с рибавирином или в комбинации с пэгинтерфероном альфа/рибавирином (таблица 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), 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	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 концентрации гемоглобина	анемия, нейтропения, снижение количества лимфоцитов, снижение количества 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, сухость кожи, зуд	алопеция, сухость кожи
<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

Частота	софосбувир + рибавирин	софосбувир + пэгинтерферон альфа + рибавирин
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения:</i>		
Очень часто	утомляемость, раздражительность	озноб, утомляемость, гриппоподобное состояние, раздражительность, боль, лихорадка
Часто	лихорадка, астения	боль в груди, астения

Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций

Брадикардия и блокада сердца

Были 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 клинических исследований.

Пациенты, ожидающие трансплантацию печени

Профиль безопасности софосбувира и рибавирина у пациентов с ХГС, ожидающих трансплантацию печени, был схожим с таковым у пациентов, получавших софосбувир и рибавирин в ходе клинических исследований.

Пациенты с почечной недостаточностью

В открытом клиническом исследовании софосбувир в виде фиксированной комбинации с ледипасвиром применялся в течение 12 недель у 18 пациентов с ХГС генотипа 1 и почечной недостаточностью тяжелой степени. Безопасность софосбувира в виде фиксированной комбинации с ледипасвиром или велпатасвиром оценивалась в клинических исследованиях, 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 ХГС, перенесших трансплантацию печени, был схожим с таковым у пациентов, получавших софосбувир и рибавирин в ходе Фазы 3 клинических исследований. В клиническом исследовании 0126 (Фаза 2) 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. Восьми пациентам (20%) были назначены эритропоэтин и/или препараты крови. Прием исследуемых препаратов был прекращен, модифицирован или прерван в связи с нежелательными явлениями у пяти пациентов (12,5%).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Совальди у детей от 12 до 18 лет основаны на данных, полученных у 52 пациентов, получавших лечение препаратом Совальди и рибавирином в течение 12 недель (пациенты с генотипом 2) и в течение 24 недель (пациенты с генотипом 3) в открытом клиническом исследовании Фазы 2. Наблюдаемые нежелательные реакции были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми в клинических исследованиях комбинированного лечения препаратом Совальди и рибавирином у взрослых (см. таблицу 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

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»:

<http://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 Совальди отсутствует. В случае передозировки за пациентом необходимо наблюдать для своевременного выявления признаков токсичности. Лечение передозировки препаратом Совальди включает общие поддерживающие мероприятия, в том числе мониторинг показателей жизненно важных функций и клинического состояния пациента. Гемодиализ может эффективно удалить (клиренс 53%) основной метаболит (GS-331007) из крови. Сеанс гемодиализа длительностью 4 часа удалял 18% 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 вируса гепатита С (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 её 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 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 замена 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 вирусом гепатита С 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 клинических исследованиях у взрослых

По данным объединенного анализа из 991 пациента, получавшего софосбувир в рамках клинических исследований (КИ) Фазы 3, 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 препаратом Совальди в исследовании Фазы 2. 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 EC_{50} софосбувира и снижению способности вируса к репликации. Замена S282T возвратилась к дикому типу в течение последующих 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 Фазы 3. 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 Фазы 3. 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 ненуклеозидным ингибиторам полимеразы NS5B, ингибиторам NS3 протеазы и ингибиторам NS5A.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность софосбувира оценивалась в пяти исследованиях с участием 1568 взрослых пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), вызванным вирусами генотипов 1 - 6.

Дети 12 лет и старше

Эффективность софосбувира у пациентов с ХГС в возрасте 12 лет и старше оценивали в открытом клиническом исследовании Фазы 2, в которое было включено 52 пациента с ВГС генотипа 2 (n = 13) или генотипа 3 (n = 39). Пациенты с ВГС 2 или 3 генотипа в рамках клинического исследования получали софосбувир с рибавирином в течение 12 или 24 недель соответственно.

У 100% (13/13) пациентов с генотипом 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, не активен. 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 ч вне зависимости от величины принятой дозы. $C_{\max}$ неактивного метаболита (GS-331007) в плазме крови достигалась через 2-4 ч 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 нг•час/мл и 7200 нг•час/мл соответственно. По сравнению со здоровыми добровольцами, AUC_{0-24} софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у пациентов с ХГС 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 раз, 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), Р-гликопротеин (P-gp), белок резистентности рака молочной железы (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 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 [¹⁴C]-софосбувира здоровыми добровольцами, соотношение радиоактивности ¹⁴C 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 гистиридиновыми триадами (HINT1) с последующим фосфорилированием путем биосинтеза пиримидинового нуклеотида. Дефосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного неактивного (>90%) метаболита, который не может быть полностью рефосфорилирован, и не обладает активностью против HCV *in vitro*. Софосбувир и неактивный метаболит (GS-331007) не являются ни субстратами, ни ингибиторами UGT1A1 или изоферментов цитохрома CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6.

После однократного, перорального приема 400 мг [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-софосбувира среднее общее выведение радиоактивной дозы составило более 92%, при этом приблизительно 80%, 14% и 2,5% выводилось почками, кишечником и легкими соответственно. Большая часть дозы софосбувира, выводимая почками, представляла 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 часа 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.

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.

Лица пожилого возраста

У пациентов с ХГС 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 рамках КИ частота ответа у пациентов в возрасте от 65 лет и старше и у молодых пациентов были схожими.

Пол и раса

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

Почечная недостаточность

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 легкой степени тяжести (pСКФ ≥50 и <80 мл/мин/1,73 м²)	Почечная недостаточность средней степени тяжести (pСКФ ≥30 и <50 мл/мин/1,73 м²)	Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (pСКФ <30 мл/мин / 1,73 м²)	Терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа		Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (pСКФ <30 мл/мин / 1,73 м²)	Терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа
				Прием дозы препарата за 1 час до проведения диализа	Прием дозы препарата через 1 час после 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 1,9 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 21 раз

Фармакокинетика софосбувира изучалась после приема разовой дозы софосбувира 400 мг взрослыми пациентами, не инфицированными ВГС, с нарушением функции почек легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации [pСКФ] ≥ 50 и < 80 мл/мин/1,73 м²), средней (pСКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой (pСКФ < 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 (pСКФ > 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 клинических исследованиях комбинаций ледипасвир/софосбувир и велпатасвир/софосбувир 2/3 фазы.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика софосбувира изучалась в исследовании с участием взрослых пациентов, инфицированных ВГС, с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (класс 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 ХГС показал, что цирроз не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007). У пациентов с печеночной недостаточностью легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести не рекомендуется изменять дозу софосбувира.

Дети

Экспозиция софосбувира и неактивного метаболита GS-331007 после применения софосбувира (400 мг) у детей с 12 до 18 лет была сравнима с экспозицией у взрослых в исследованиях Фазы 2/3. Параметры фармакокинетики софосбувира и неактивного метаболита (GS-331007) у детей до 12 лет не установлены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Маннитол
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат

Оболочка таблетки

Поливиниловый спирт
Титана диоксид
Макрогол
Тальк
Краситель железа оксид желтый

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 28 таблеток во флакон белого цвета вместимостью 100 мл из полиэтилена высокой плотности, запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми, содержащий контейнер или саше с силикагелем с надписью (латинскими буквами) “DO NOT EAT” и вкладку из полиэстера.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»:

По 28 таблеток во флакон белого цвета вместимостью 100 мл из полиэтилена высокой плотности, запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми, содержащий контейнер или саше с силикагелем с надписью (латинскими буквами) “DO NOT EAT” и вкладку из полиэстера.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

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

Великобритания

Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд. / Gilead Sciences International Ltd.

Flowers Building, Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GT, United Kingdom

Тел.: +44 (0) 1223 897300

Факс: +44 (0) 1223 897291

Адрес электронной почты: safety_fc@gilead.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»
125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 9
Тел.: +7 (495) 139 95 00
Адрес электронной почты: drugsafety.russia@gilead.com

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Российская Федерация
Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства»)
Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,
Тел./факс: +7 (4712) 34-03-13
Адрес электронной почты: leksredstva@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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