

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРСЕЛВИ, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: софосбувир.

Каждая таблетка содержит 400 мг софосбувира.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

АРСЕЛВИ 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 АРСЕЛВИ 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 – 1 таблетка один раз в сутки.

Препарат АРСЕЛВИ 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 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 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 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), 12 лет и старше

Масса тела, кг	Суточная доза рибавирина*
<47	15 мг/кг/сут
47–49	600 мг/сут

Масса тела, кг	Суточная доза рибавирина*
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, 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/сут, а затем увеличить дозу до 800 мг/сут, однако не рекомендуется повышать дозу рибавирина до первоначальной (1000–1200 мг/сут).

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

Лица пожилого возраста

Не требуется корректировать дозу препарата у пожилых пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

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 печеночной недостаточностью

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/сут (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

Внутри, 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 АРСЕЛВИ 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, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]). Одновременное применение может значительно снижать плазменную концентрацию софосбувира и приводить к снижению эффективности препарата АРСЕЛВИ (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие

Софосбувир не рекомендуется применять в виде монотерапии, он должен назначаться в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения хронического гепатита С.

При прекращении приема других лекарственных препаратов, назначенных в комбинации с софосбувиром, софосбувир также должен быть отменен (см. раздел 4.2). Перед началом применения софосбувира 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 2 недель после начала лечения ВГС-инфекции.

Амиодарон должен применяться у пациентов, которые принимают софосбувир, 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 2 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 софосбувира.

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/вирусом гепатита В (ВГВ)

Сообщалось о реактивации 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 хроническим гепатитом С генотипов 1, 4, 5 и 6, ранее получавшие лечение

Не проводилось клинических исследований (КИ) III фазы софосбувира у пациентов с хроническим гепатитом С 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, увеличения продолжительности лечения с 12 недель до 24 недель, особенно для тех 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).

Пациенты с хроническим гепатитом С генотипов 5 или 6

Объем данных КИ в поддержку применения софосбувира у пациентов с хроническим гепатитом С генотипов 5 или 6 очень ограничен.

Лечение пациентов с хроническим гепатитом С генотипов 1, 4, 5 и 6 без интерферона

Режимы терапии софосбувиром без интерферона у пациентов с хроническим гепатитом С 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 хронического гепатита С

Софосбувир следует применять совместно с другими противовирусными препаратами прямого действия только в том случае, когда польза от такой комбинации превышает риск согласно имеющимся данным. Отсутствуют данные в поддержку совместного применения софосбувира и телап्रेвира или боцепревира. Такая комбинация препаратов не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Беременность и одновременное применение рибавирина

В случаях, когда софосбувир 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 по применению рибавирина (см. инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации).

Одновременное применение с умеренными индукторами P-gp

Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гр в кишечнике (например, модафинил, окскарбазепин и рифапентин), могут снижать концентрацию софосбувира в плазме крови, что, в свою очередь, понижает терапевтическую эффективность софосбувира. Совместное назначение таких лекарственных препаратов с софосбувиром 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 софосбувира у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (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 4.8 и 5.2). При применении софосбувира в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин см. также инструкцию по медицинскому применению рибавирина (см. раздел 5.2).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, т.е. по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Софосбувир – нуклеотидное пролекарство. После приема 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.

В отличие от GS-331007, софосбувир является субстратом переносчика Р-гр и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Лекарственные препараты, являющиеся сильными индукторами Р-гр в кишечнике (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный [*Hypericum Perforatum*]), могут значительно снижать плазменную концентрацию софосбувира, приводя к снижению терапевтической эффективности софосбувира, поэтому их применение одновременно с софосбувиром противопоказано (см. раздел 4.3). Лекарственные

препараты, относящиеся к умеренным индукторам Р-гр 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 софосбувиrom не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Совместное применение софосбувира с лекарственными препаратами – ингибиторами Р-гр и/или BCRP может повышать концентрацию софосбувира в плазме без одновременного повышения концентрации GS-331007. Таким образом, софосбувир можно применять одновременно с ингибиторами Р-гр и/или BCRP.

Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами Р-гр 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 (см. раздел 5.2).

Пациенты, получающие терапию антагонистами витамина К

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

Влияние терапии противовирусными препаратами 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 приведена информация о лекарственном взаимодействии софосбувира с возможными сопутствующими лекарственными средствами (где 90 % доверительный интервал (ДИ) отношения скорректированных средних геометрических (GLSM) был не изменен ($\leftrightarrow$), увеличен ($\uparrow$) или уменьшен ($\downarrow$) по сравнению с заранее установленными границами эквивалентности). В таблицу не включены все препараты.

Таблица 4. Взаимодействия между софосбувиrom и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	Влияние на концентрации препарата. Среднее отношение (90 % ДИ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендация при совместном применении с софосбувиrom
АНАЛЕПТИКИ		
Модафинил	Взаимодействие не изучалось <i>Предполагается:</i> $\downarrow$ Софосбувир $\leftrightarrow$ GS-331007 (Индукция Р-гр)	Предполагается, что при совместном применении софосбувира с модафинилом снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению его терапевтической эффективности. Такое совместное применение не рекомендуется
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	Влияние на концентрацию препарата. Среднее отношение (90 % ДИ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендация при совместном применении с софосбувиром
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 софосбувиром (см. разделы 4.8 и 4.4)
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Антагонисты витамина К	Взаимодействие не изучалось	Рекомендуется тщательный контроль МНО при совместном применении с антагонистами витамина К. Это связано с изменениями функции печени во время лечения софосбувиром
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие не изучалось <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-gp)	Софосбувир 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) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C _{min} (NA) (Индукция Р-gp)	Софосбувир противопоказан одновременно с карбамазепином (см. раздел 4.3)
Окскарбазепин	Взаимодействие не изучалось <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция Р-gp)	Предполагается, что при совместном применении софосбувира с окскарбазепином снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению его терапевтической эффективности. Такое совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	Влияние на концентрацию препарата. Среднее отношение (90 % ДИ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендация при совместном применении с софосбувиром
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 P-gp)	Софосбувир 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 P-gp)	Не требуется коррекции дозы софосбувира при одновременном применении с рифабутином
Рифапентин	Взаимодействие не изучалось <i>Предполагается:</i> ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция P-gp)	Предполагается, что при совместном применении софосбувира с рифапентином снижается концентрация софосбувира, что приводит к снижению его терапевтической эффективности. 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 P-gp)	Применение софосбувира противопоказано одновременно с препаратами, содержащими зверобой продырявленный (см. раздел 4.3)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	Влияние на концентрацию препарата. Среднее отношение (90 % ДИ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендация при совместном применении с софосбувиром
<i>ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВГС</i>		
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 боцепревириом или теллапревириом
<i>НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ</i>		
Метадон ^f (поддерживающая терапия метадон ^{ом} [от 30 до 130 мг/сут])	<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) <i>GS-331007</i> ↓ 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 ^{ом} не требуется корректировать дозу софосбувира или метадона
<i>ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ</i>		
Циклоспорин ^c (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)	При совместном применении софосбувира с циклоспорином корректировать дозу софосбувира или циклоспори ^{на} на момент начала совместного применения не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы циклоспори ^{на} и тщательный мониторинг

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	Влияние на концентрацию препарата. Среднее отношение (90 % ДИ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендация при совместном применении с софосбувиром
	C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20) C _{min} (NA)	
Такролимус ^e (5 мг однократная доза)	Такролимус ↓ C _{max} 0,73 (0,59, 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84, 1,40) C _{min} (NA) Софосбувир ↓ C _{max} 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83, 1,14) ↔ 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	Эфавиренз ↔ C _{max} 0,95 (0,85, 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91, 1,03) ↔ C _{min} 0,96 (0,93, 0,98) Софосбувир ↓ C _{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ 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	Эмтрицитабин ↔ C _{max} 0,97 (0,88, 1,07)	При совместном применении софосбувира с эмтрицитабином

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	Влияние на концентрацию препарата. Среднее отношение (90 % ДИ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендация при совместном применении с софосбувиром
	↔ 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)	коррекции дозы софосбувира или эмтрицитабина не требуется
Тенофовира дизопроксила фумарат ^f (300 мг 1 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>	При совместном применении софосбувира с рилпивирин ^f не требуется корректировать дозу софосбувира или рилпивирин ^f

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	Влияние на концентрацию препарата. Среднее отношение (90 % ДИ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендация при совместном применении с софосбувиром
	↔ C _{max} 1,06 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,04) C _{min} (NA)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ: ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ		
Дарунавир, усиленный ритонавиром ^f (800/100 мг один раз в сутки)	<i>Дарунавир</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78, 0,96) <i>Софосбувир</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ 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> ↓ C_{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81, 1,12) <i>Софосбувир</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99, 1,20) ↔ 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> ↔ C_{max} 1,06 (0,93, 1,22)	При совместном применении софосбувира с норгестиматом/этинилэстрадиолом не

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	Влияние на концентрацию препарата. Среднее отношение (90 % ДИ) для AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Рекомендация при совместном применении с софосбувиром
	↔ AUC 1,05 (0,92, 1,20) C _{min} (NA) <i>Норгестрел</i> ↔ C _{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98, 1,44) C _{min} (NA) <i>Этинилэстрадиол</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,96, 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93, 1,25) C _{min} (NA)	требуется корректировать дозу норгестимата/этинилэстрадиола

NA – отсутствует/неприменимо.

^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 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 софосбувира в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином

Если одновременно с софосбувиром применяется рибавирин, применимы противопоказания к применению рибавирина во время беременности (см. инструкцию по применению рибавирина). В случаях, когда софосбувир 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. инструкцию по применению рибавирина для дополнительной информации).

Лактация

Неизвестно, проникает 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, софосбувир 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

АРСЕЛВИ оказывает умеренное влияние на способность к управлению 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. При появлении указанных симптомов пациентам следует воздержаться от выполнения потенциально опасных видов деятельности, таких как управление транспортными средствами и работа с механизмами.

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 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); 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>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</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	Алоpecia, сухая кожа, зуд	Алоpecia, сухая кожа

Частота нежелательных реакций	Софосбувир + рибавирин	Софосбувир + пэгинтерферон альфа + рибавирин
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной 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.

Особые группы пациентов

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. 8 пациентам (20 %) были назначены эритропоэтин и/или препараты крови. Прием исследуемых препаратов был прекращен, модифицирован или прерван в связи с нежелательными явлениями у 5 (12,5 %) пациентов.

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 (Росздравнадзор)

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>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Наибольшей документально зафиксированной дозой софосбувира была однократная сверхтерапевтическая доза 1200 мг, применяемая у 59 здоровых добровольцев. На фоне

приема этой дозы препарата не было отмечено неожиданных нежелательных реакций, все выявленные нежелательные реакции были схожи по своей частоте и тяжести с таковыми у пациентов группы плацебо и группы софосбувира (400 мг).

Лечение

Специфический антидот для софосбувира отсутствует. В случае передозировки за пациентом необходимо наблюдать для своевременного выявления признаков токсичности.

Лечение передозировки софосбувиром включает общие поддерживающие мероприятия, в том числе мониторинг показателей жизненно важных функций и клинического состояния пациента. При помощи гемодиализа можно эффективно удалить (клиренс 53 %) основной неактивный метаболит (GS-331007) из крови. При проведении сеанса гемодиализа длительностью 4 часа выводится 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 (IC₅₀).

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 (EC₅₀) 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 EC₅₀ 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±SD) EC₅₀ софосбувира в отношении химерных репликонов, несущих последовательности NS5B из клинических изолятов, составило: 0,068±0,024 мкмоль для генотипа 1a; 0,11±0,029 мкмоль для генотипа 1b; 0,035±0,018 мкмоль для генотипа 2 и 0,085±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 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 ВГС дикого типа. Рекомбинантная полимеразы NS5B из генотипов 1b, 2a, 3a и 4a, экспрессирующая замену S282T, продемонстрировала пониженную чувствительность к активному метаболиту софосбувира (GS-461203) по сравнению с аналогичными полимеразы 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 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 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 ненуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B, ингибиторы протеазы NS3 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 генотипа 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 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) 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 OCT2, 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 более 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.

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.

Особые группы пациентов

Пол и раса

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

Лица пожилого возраста

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.

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 (рСКФ ≥ 50 и < 80 мл/мин/1,73 м ²)	почечная недостаточность средней степени тяжести (рСКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м ²)	почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)	терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа		почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)	терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа
				прием дозы препарата за 1 час до проведения диализа	прием дозы препарата через 1 час 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 (рСКФ ≥ 50 и < 80 мл/мин/1,73 м²), средней (рСКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой (рСКФ < 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 (рСКФ > 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 % от 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.

Печеночная недостаточность

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.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк, краситель железа оксид желтый (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 28 или 84 таблетки в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации 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 «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1,
(ПФЦ «Нурлы-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001686)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата АРСЕЛВИ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.